

RENATO PUPPI MUNHOZ

**AVALIAÇÃO ETIOLÓGICA E CLÍNICA DE PACIENTES COM
PARKINSONISMO ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE
DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Colegiado do
Curso de Pós-Graduação em Medicina
Interna. Mestrado do Setor de Ciências da
Saúde da UFPR, como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre

Curitiba

2008

Dedico este trabalho ao Professor Hélio Afonso Ghizoni Teive, pelo apoio, incentivo e inspiração para minha formação profissional e acadêmica.

Dedico também este trabalho a minha esposa Carolina, meus filhos Pedro e Renata, meus pais, Raul e Agnes, meus irmãos Marcelo, Guilherme e Tiago, a todos meus familiares e à memória de meus avós.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Lineu César Werneck, Professor Titular e Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo seu apoio, orientações e sugestões na revisão deste estudo.

Ao Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR e à direção do Hospital de Clínicas, pelo apoio e incentivo.

Ao Sr. Jorge Magno Lime, presidente da Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo, pelo apoio incondicional e incentivo.

Aos colegas colaboradores da Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo pelo apoio.

Aos Drs. Nilson Becker, Renato Nickel, Mauro Piovesan, Dêlcio Bertucci Filho e Giorgio Fabiani, colegas da Unidade de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo auxílio na coleta de dados para este estudo.

Aos Drs. Luiz Roberto Aguiar e Alexandre Novicki Francisco, neurocirurgiões do Hospital Universitário Cajuru, pelo apoio.

Ao Professor Raul Munhoz Neto, pela revisão gramatical do texto.

A todos os pacientes com parkinsonismo acompanhados pelo Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR e pelo ambulatório da APPP.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 DOENÇA DE PARKINSON	02
1.2 ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS	04
1.3 PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA	05
1.4 DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY	07
1.5 DEGENERAÇÃO CÓRTICO-BASAL	08
1.6 PARKINSONISMO MEDICAMENTOSO	09
1.7 PARKINSONISMO VASCULAR	10
1.8 OUTRAS CAUSAS DE PARKINSONISMO	12
2 OBJETIVOS	16
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
3.1 CASUÍSTICA	17
3.2 MÉTODOS	17
3.2.1 COMBINAÇÃO DE SINAIS E SINTOMAS DE PARKINSONISMO	18
3.2.2 LATERALIDADE DOS SINAIS E SINTOMAS	18
3.2.3 CRITÉRIOS PARA SINAIS NÃO MOTORES	18
3.2.4 ESTADIAMENTO DO PARKINSONISMO	19
3.2.5 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO	19
3.2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
4 RESULTADOS	22
4.1 PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON	24
4.2 PACIENTES COM PARKINSONISMO MEDICAMENTOSO	28
4.3 PACIENTES COM PARKINSONISMO VASCULAR	33
4.4 OUTRAS FORMAS DE PARKINSONISMO DEGENERATIVO	35
4.4.1 PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA	35
4.4.2 ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS	36
4.4.3 DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY	37
4.5 PACIENTES COM PARKINSONISMO COMO MANIFESTAÇÃO DE DOENÇAS	

NEURODEGENERATIVAS DE ORIGEM GENÉTICA	40
4.6 PACIENTES COM PARKINSONISMO SECUNDÁRIO A DOENÇAS INFECCIOSAS	40
4.7 PACIENTES COM OUTRAS CAUSAS DE PARKINSONISMO	41
5 DISCUSSÃO	42
5.1 FORMAS MAIS COMUNS DE PARKINSONISMO NA AMOSTRA TOTAL	43
5.2 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON	45
5.3 ASPECTOS DE MOGRÁFICOS E CLÍNICOS DE PACIENTES COM PARKINSONISMO MEDICAMENTOSO	47
5.4 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DE PACIENTES COM PARKINSONISMO VASCULAR	49
ASPECTOS DIFERENCIAIS DAS FORMAS DEGENERATIVAS DE PARKINSONISMO	50
6 CONCLUSÕES	53
7 REFERÊNCIAS	54
ANEXOS	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	22
Tabela 2 –	23
Tabela 3 –	24
Tabela 4 –	25
Tabela 5 –	26
Tabela 6 –	27
Tabela 7 –	28
Tabela 8 –	29
Tabela 9 –	30
Tabela 10 –	33
Tabela 11 –	34
Tabela 12 –	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AMS = atrofia de múltiplos sistemas
AMS-C = AMS forma cerebelar
AMS-P = AMS forma parkinsoniana
AOC = agentes de outras classes
AV = ácido valpróico
BCC = bloqueadores de canais de cálcio
BRD = bloqueadores de receptor dopaminérgico
CL = corpos de Lewy
DCB = degeneração córtico-basal
DCL = demência com CL
DCR = distúrbio comportamental do sono REM
DFT = demência fronto-temporal
DH = doença de Huntington
DHLA = degeneração hepato-lenticular adquirida
DNPC = doença de Niemann-Pick tipo C
DP = doença de Parkinson
DW = doença de Wilson
HDL-2 = DH like tipo 2
HIV = human immunodeficiency virus
HPN = hidrocefalia de pressão normal
H&Y = Hoehn and Yahr
IC = intervalo de confiança
IP = instabilidade postural
OR = odds ratio
PM = parkinsonismo medicamentoso
PSP = paralisia supranuclear progressiva
PV = parkinsonismo vascular
QSBBC = Queen Square brain bank criteria
RA = rígido acinético
REM = rapid eye movements
TD = tremor dominante
TR = tremor de repouso
TRB = parkinsonismo com tremor, rigidez e bradicinesia

RESUMO

Parkinsonismo é uma síndrome neurológica que inclui de forma ampla uma variedade de doenças que tem ao menos dois pontos comuns: (i) presença de mais de um dos três sinais cardinais, tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, e (ii) fisiopatologia que inclui disfunção do circuito dopaminérgico nigro-estriatal, responsável pelo controle dos movimentos voluntários. Esta síndrome inclui doenças com incidência e gravidade amplamente variáveis. O maior desafio do clínico frente a pacientes com estes sinais e sintomas está na confirmação do diagnóstico etiológico, uma vez que cada uma destas entidades trás consigo características peculiares em relação ao tratamento e prognóstico. Os objetivos do presente estudo foram investigar estes diagnósticos etiológicos, ressaltando as principais características de cada forma de parkinsonismo e comparar os fenótipos clínicos evidenciando características relevantes. Foram analisados retrospectivamente os dados de uma amostra de pacientes com diagnóstico sindrômico de parkinsonismo, documentando-se dados demográficos, clínicos motores e não motores, bem como seu diagnóstico etiológico final de acordo com critérios estabelecidos na literatura. Foram coletados dados de 1528 pacientes, sendo a doença de Parkinson o diagnóstico final mais comum em 74,74 % pacientes, seguido por parkinsonismo medicamentoso em 7,86 %, parkinsonismo vascular em 3,92 %, outras doenças neurodegenerativas em 10,01 % (destas a paralisia supranuclear progressiva foi a mais comum) e finalmente causas mais raras e de ocorrência esporádica que totalizam 3,47 % do total, divididas de acordo com sua origem genética, infecciosa e outras. A análise comparativa de cada um destes grupos mostrou ainda que estas síndromes, além de diferenças relacionadas a seus respectivos critérios diagnósticos, têm comportamento peculiar em relação a variáveis demográficas e clínicas. Dentro de certos grupos existem diferenças significativas formando subgrupos especiais. Na doença de Parkinson isso ficou evidente com relação a sinais não motores, cujas presenças implicam correlações expressivas com diversos aspectos demográficos e clínicos. Entre pacientes com parkinsonismo medicamentoso, existem subgrupos relacionados ao tipo de agente causal que demonstram comportamento demográfico e fenomenológico divergentes. Conclui-se que as frequências das principais causas de parkinsonismo no meio em que o estudo foi realizado são típicas, sendo a doença de Parkinson a causa mais comum, porém outros diagnósticos são freqüentes, ocorrendo em um quarto dos casos. Cada um destes diagnósticos diferenciais tem particularidades que exigem identificação, abordagens e valorização individualizadas. O parkinsonismo medicamentoso representa uma parcela particularmente grande e que envolve aspectos peculiares associados em parte aos hábitos de prescrição e disponibilização de agentes terapêuticos em nosso meio.

ABSTRACT

Parkinsonism is a neurological syndrome that broadly encompasses a variety of disorders that have at least two points in common: (i) the presence of two or more cardinal signs, namely resting tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability, and (ii) a physiopathology that includes disruption of the dopaminergic nigro-striatal circuit, responsible for voluntary motor control. This syndrome includes disorders with a wide range of characteristics regarding incidence and severity. One of the biggest challenges for the clinician facing patients with such motor symptoms and signs is the definition of the etiologic diagnosis, since each of these entities carries particular profiles in regards to treatment and prognosis. The objectives of this study were to investigate the etiologic diagnoses, highlighting the most important aspects of each form of parkinsonism, comparing the clinical phenotypes and selecting the most relevant differentials. A large sample of patients with a clinical diagnosis of parkinsonism was analyzed retrospectively, gathering data on demography, motor and non-motor characteristics, as well as the final etiologic diagnosis based on established criteria. Data were collected from a total of 1528 patients, with Parkinson's disease being the most common diagnosis representing 74,74 %, followed by drug-induced parkinsonism in 7,86 %, vascular parkinsonism in 3,92 %, other neurodegenerative disorders in 10,01 % (progressive supranuclear palsy been the most common), and, finally, rare sporadic causes that summed 3,47 %, divided as genetic, infectious and other causes. Comparative analysis of these groups showed that each has particularities that extend beyond their diagnostic criteria. Among certain groups there are significant differences, providing the opportunity to compose special subgroups. In the case of Parkinson's disease, these observations were evident in regards to non-motor signs, the presence of which carrying expressive correlations with several demographic and clinical aspects. Among patients with drug-induced parkinsonism, divergent expressions in regards to the expression and behavior of phenomenology were found. The main conclusions are that the most important causes of parkinsonism in the set where the study was conducted are typical, with Parkinson's disease been the most common final diagnosis, although other causes were frequent, encompassing one fourth of all cases. Each of these differential diagnoses has specific profiles that require adequate attention and approach. Drug-induced parkinsonism was identified in a particularly large fraction of this sample, involving peculiar aspects related, in part, to local prescription habits and availability of therapeutic agents.

1 INTRODUÇÃO

Desde as observações elementares de James Parkinson em 1817 e do reconhecimento mais aprofundado da doença que leva seu nome, feito quatro décadas mais tarde por Jean-Martin Charcot, descobrimos que as características clínicas destas descrições originais formam uma síndrome [PAULSON & STERN, 1997]. O termo *parkinsonismo* é usado de forma liberal e inespecífica para identificar esta síndrome que inclui quatro sinais cardeais:

- Tremor de repouso (TR);
- Rigidez;
- Bradicinesia;
- Instabilidade postural (IP) [LANG & LOZANO, 1998].

O TR é o sinal mais facilmente identificável, ocorrendo em até 75% dos casos. O aspecto que o distingue fenomenologicamente de outras formas de tremor é a sua ocorrência em repouso com melhora ou parada completa quando o paciente realiza uma atividade motora com o membro afetado. Este sinal desaparece durante o sono e exacerba-se durante a marcha e em períodos de ansiedade. Na posição supina ou sentada, o TR pode ocorrer também nos membros inferiores, melhorando com posição ortostática ou marcha. Finalmente, tremor de mandíbula, mas não de cabeça, pode ocorrer em formas específicas de parkinsonismo. Independente da localização, a frequência de oscilação característica é entre 3 e 7 Hz dependendo da gravidade da doença [DEUSCHL et al., 2000].

A rigidez reflete o aumento involuntário de tônus muscular durante a movimentação passiva e lenta de um membro que pode, muitas vezes, ser acompanhado por interrupções regulares de 5 a 8 Hz, denominadas *fenômeno de roda dentada* [HALLET, 2003]. Bradicinesia e acinesia significam lentidão ou ausência de movimento e refletem vários aspectos característicos da síndrome: aumento da latência para iniciar movimentos e uma vez iniciados estes são menos amplos, mais lentos e facilmente fadigáveis [KEIJSERS et al., 2006]. A bradicinesia e

a IP são, provavelmente, os sinais que causam maior perda funcional. Este último é na maioria dos casos o mais tardio e o menos responsivo à terapia dopaminérgica. A IP define a perda do ajuste reflexo de postura relacionado à posição ortostática e à marcha que pode se refletir em passos curtos e hesitantes com postura em flexão do tronco, levando à festinação e quedas [WEINER et al., 1984].

A presença de pelo menos dois destes sinais cardeais define o diagnóstico sindrômico de parkinsonismo, que inclui não só a doença de Parkinson (DP), mas também uma lista crescente e heterogênea de entidades que a mimetizam. O ponto comum destas entidades é a disfunção do circuito dopaminérgico nigro-estriatal, relacionado diretamente ao controle dos movimentos voluntários. Esta disfunção pode ocorrer por anormalidades químicas, estruturais e, mais comumente, degenerativas [STERN & KOLLER, 1993]. De acordo com estes parâmetros, as diferentes formas de parkinsonismo são tipicamente divididas de acordo com sua etiologia, em (i) primária ou idiopática, (ii) secundária ou sintomática, (iii) parkinsonismo atípico degenerativo, e (iv) como parte do espectro de outras doenças degenerativas hereditárias [RAJPUT et al., 1984].

Analisar-se-ão a seguir as principais formas de parkinsonismo.

1.1 DOENÇA DE PARKINSON

A DP é a causa mais comum de parkinsonismo, ocorrendo em cerca de 75 % dos casos atendidos em centros terciários [STACY & JANKOVIC, 1992; CARDOSO et. al, 1998]. A prevalência varia de acordo com a metodologia usada, mas gira em torno de 0,3 % na população geral, 1 a 2 % em indivíduos acima de 65 anos de idade e até 5 % entre a população acima de 85 anos. O início dos sinais e sintomas da doença ocorre ao redor dos 60 anos de idade, mas cerca de 10 % dos casos têm menos de 45 anos, este grupo sendo denominado DP de início precoce. A incidência é pouco maior em homens, tendo estes um risco de 2 % de desenvolverem DP no decorrer da vida contra 1,3 % para mulheres. A sobrevida

após o diagnóstico varia entre 9 e 15 anos [ELBAZ & MOISAN, 2008; LANG & LOZANO, 1998]. A DP é uma doença esporádica, porém 10 a 20% dos casos têm história familiar de parkinsonismo. Casos de doença de origem monogênica definida com padrão mendeliano são mais raros e ocorrem entre 5 e 7% dos casos [SELLBACH et al., 2006].

O critério diagnóstico mais amplamente aceito é o do Banco de Cérebros para Doenças Neurológicas do Hospital Nacional para Neurologia e Neurocirurgia de Londres, referido como “Queen Square Brain Bank” (QSBBC), que requer a presença de bradicinesia e pelo menos mais um dos outros três sinais cardeais [HUGHES et al., 1992]. O QSBBC inclui ainda características adicionais que podem apoiar ou excluir o diagnóstico de DP. A combinação de assimetria de sinais, presença de tremor de repouso e boa resposta ao tratamento com levodopa tem o melhor valor preditivo positivo apesar destas características serem encontradas de forma independente em outras formas de parkinsonismo [HUGHES et al., 1992b]. Finalmente, na ausência de marcadores biológicos que o confirmem de forma inequívoca, o diagnóstico de DP deve ser de exclusão, sendo necessária a realização de investigações paraclínicas em situações onde haja incerteza.

Devido a sua ampla variabilidade fenotípica, a DP é ainda subdividida em três formas, do ponto de vista fenomenológico: forma rígido-acinética (RA), quando há predomínio de rigidez e bradicinesia sem tremor de repouso; tremor predominante (TP), quando o tremor é o sinal mais evidente, associado à bradicinesia discreta; e forma mista (TRB), onde os três sinais cardeais ocorrem de forma balanceada [JOSEPHS et al., 2006]. Esta diferenciação tem importância prognóstica, uma vez que a forma RA, que ocorre em cerca de um terço dos casos, geralmente tem evolução com incapacitação mais precoce, enquanto que a forma TP, que ocorre em menos de 10% dos casos, tem evolução mais benigna [POST et al., 2007].

Apesar de estudos patológicos importantes terem demonstrado que a DP afeta populações neuronais heterogêneas [BRAAK et al., 2003], a doença é tradicionalmente vista como pré-sináptica, com degeneração dos neurônios

dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta* do mesencéfalo e formação de corpúsculos de Lewy (CL) [RAJPUT et al., 1991]. Os CL, por sua vez, são marcadores patológicos importantes, mas não exclusivos da DP, ocorrendo ainda na demência com CL (DCL), falência autonômica pura e, ocasionalmente, em indivíduos normais [JELLINGER, 2004].

1.2 ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS

Atrofia de múltiplos sistemas (AMS) inclui três doenças previamente conhecidas como (i) degeneração estrito-nigral, (ii) atrofia olivopontocerebelar esporádica e (iii) síndrome de Shy-Drager [QUINN, 1994]. O diagnóstico atualmente é baseado nos critérios estabelecidos inicialmente em 1998, publicados no ano seguinte [GILMAN et al., 1999] e revisados em 2008, que definem duas formas, AMS com predomínio de parkinsonismo (AMS-P) e de ataxia cerebelar (AMS-C) [GILMAN et al., 2008]. Estes critérios definem ainda três níveis de confiabilidade:

- Diagnóstico definitivo requer confirmação patológica;
- Diagnóstico provável requer ocorrência de doença esporádica, progressiva de início após a idade de 30 anos com sinais de disfunção autonômica (incontinência urinária, disfunção erétil ou hipotensão ortostática) ocorrendo concomitantemente a síndrome cerebelar (ataxia de marcha, membros ou disfunção oculomotora cerebelar) ou parkinsonismo com resposta pobre à levodopa;
- Diagnóstico possível inclui os mesmos sinais motores do diagnóstico provável, porém com sinais ou sintomas disautonômicos mais sutis [GILMAN et al., 1999, 2008].

O início dos sintomas ocorre na mesma faixa etária da DP com predominância discretamente maior em homens (1.3:1). Sobrevida é significativamente menor que na DP, entre 6 e 9 anos após o diagnóstico. A incidência de AMS é de cerca de três novos casos ao ano por 100.000 indivíduos

com idade entre 50 e 99 anos. A prevalência varia entre 2 e 5 casos por 100.000 indivíduos [SAITO et al., 1994].

A descoberta de que as regiões cerebrais e medulares em degeneração nos pacientes com AMS apresentam inclusões ubiquitinadas gliais citoplasmáticas que reagem à alfa sinucleína sem formação de CL, não só forneceu um marcador patológico que confirmou que AMS-P e AMS-C são a mesma doença com apresentações diferentes, mas também a incluiu no grupo das sinucleinopatias, que também conta com a DP e DCL. A topografia da neurodegeneração na AMS justifica a maioria dos sinais da doença e inclui neurônios catecolaminérgicos da medula rostral e caudal ventrolateral que controlam funções cardiovasculares, respiratórias e o controle reflexo de variações na pressão arterial, além de centros de controle motor pré (*substantia nigra*) e pós-sinápticos (estriado e globo pálido) [QUINN, 1994; WENNING et al., 1995; PAPP & LANTOS, 1994].

1.3 PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA

A paralisia supranuclear progressiva (PSP), também chamada síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, foi descrita inicialmente com suas características clinicopatológicas em 1963 [STEELE et al., 1964]. Os critérios do Instituto Nacional Americano de Doenças Neurológicas em conjunto com a Sociedade para PSP (NINDS-PSPS) [LITVAN et al., 1996] definiram três níveis de certeza em relação ao diagnóstico:

- Diagnóstico definitivo, da mesma forma que as formas de parkinsonismo previamente descritas, só é feito com estudo neuropatológico.
- Diagnóstico provável requer a presença de parkinsonismo RA simétrico, mais proximal (axial) que distal (apendicular), pouca resposta à levodopa, com idade mínima de início de 40 anos, associado à oftalmoplegia supranuclear vertical e instabilidade

postural importante com quedas precoces nos primeiros anos de doença.

- Diagnóstico possível inclui parâmetros semelhantes, porém concede a lentificação do movimento sacádico ocular no lugar da oftalmoparesia franca.

Recentemente a doença foi subdividida em três formas: (i) forma clássica mais comum que se apresenta como na descrição inicial (síndrome de Richardson), (ii) uma forma denominada PSP - parkinsonismo na qual a progressão é mais benigna, com boa resposta inicial ao levodopa e com quedas e oftalmoparesia ocorrendo mais tardiamente, e, finalmente, (iii) a forma mais rara, denominada acinesia pura com bloqueio de marcha [MORRIS et al., 2002].

A idade média do início dos sintomas é ao redor dos 63 anos, sem predominância em relação ao sexo. Sobrevida varia entre 5 e 7 anos após o diagnóstico. Cerca de 5 % dos casos de parkinsonismo assistidos em serviços terciários de distúrbios do movimento são de PSP, que têm uma prevalência de 6,5 por 100.000 indivíduos na população geral e incidência anual entre 0,3 e 1,1 casos por 100.000. Casos familiares são raros e em muitas destas situações o fenótipo típico pode ter sido confundido com outras taupatias com características monogênicas bem definidas, como, por exemplo, algumas formas de demência frontotemporal (DFT) [JANKOVIC, 1994; COLLINS et al., 1995; DANIEL et al., 1995].

A PSP é uma taupatia, referindo-se à proteína tau, cuja função é promover a estabilidade estrutural dos microtúbulos, componentes essenciais do citoesqueleto neuronal. O tecido cerebral humano produz seis isoformas da proteína tau diferenciadas pela divisão alternativa do mRNA de um único gene localizado no cromossomo 17 [WILLIAMS, 2006]. Estas isoformas diferenciam-se por dois fatores: o primeiro é a quantidade de uma repetição específica de 31 aminoácidos na porção carboxiterminal, definindo três isoformas com três repetições, chamadas 3R e três isoformas com quatro repetições, chamadas de 4R. O segundo fator de diferenciação das isoformas é a presença ou não de inserções de 29 ou 58 aminoácidos localizados na porção aminoterminal. O tecido

neuronal humano tem níveis equilibrados de 3R e 4R, o que é crucial para a estabilidade estrutural e funcional dos microtúbulos. No caso da PSP, existe predominância de isoformas da proteína tau com 4R, o que é considerado como um dos fatores que pode contribuir para o processo degenerativo. Finalmente, a confirmação patológica depende da identificação de enovelados neurofibrilares e filamentos axonais nos núcleos da base e tronco cerebral [DANIEL et al., 1995; JELLINGER, 2008].

1.4 DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

A DCL tem uma relação clínica e patológica imprecisa com a DP, especialmente quando estes casos evoluem com demência. Seus critérios diagnósticos foram revisados em 2005 e publicados na forma do terceiro comunicado do Consórcio Internacional de DCL, que manteve os principais parâmetros exigidos em suas versões anteriores [MCKEITH et al., 2005]. Estes definem características fenomenológicas e temporais claras que incluem a presença essencial de demência progressiva com déficits mais evidentes em outras áreas além da memória, associada a, pelo menos, dois dos três sinais seguintes: parkinsonismo, alucinações visuais e flutuação do nível de consciência e cognição. Se houver concomitância de demência e parkinsonismo, ambos devem ter início dentro do período de um ano. Outros sinais sugestivos incluem hipersensibilidade a neurolépticos, presença de transtorno comportamental do sono REM e sinais de redução da captação dopaminérgica demonstrados em exames de imagem funcional. O parkinsonismo nestes casos é RA, simétrico e pouco responsivo à levodopa. Estes critérios têm a intenção principal de diferenciar a DCL de casos de DP com demência ou de outras formas de demência que cursam com parkinsonismo (por exemplo, demências de Alzheimer e vascular) [MCKEITH, 2007].

Dados epidemiológicos são muito variáveis uma vez que os critérios usados eram pouco uniformes, principalmente na década passada. O único estudo de incidência publicado encontrou 0,1 % ao ano na população geral [RAHKONEN et al., 2003]. Estimativas de prevalência variam entre 0,1 e 5 % na população geral, sendo a segunda causa mais comum de demência degenerativa, ocorrendo em até 30,5 % de todos os casos de demência [ZACCAI et al., 2005]. Em decorrência da inclusão destes casos mais comumente entre pacientes com síndrome demencial, não existem dados epidemiológicos sobre a frequência de DCL entre pacientes com diagnóstico sindrômico de parkinsonismo. A idade de início é maior que em outras formas degenerativas de parkinsonismo, ao redor dos 70 anos de idade. Cerca de 60 % dos casos ocorrem em indivíduos do sexo masculino. A expectativa de vida após o diagnóstico é em média de sete anos.

Assim como a DP e AMS, a DCL é uma sinucleinopatia. Neste caso, por definição, é essencial a ocorrência de CL, porém na DCL, estes marcadores patológicos são difusos e encontrados tanto em regiões subcorticais quanto corticais, límbicas e neocorticais [BURN, 2006].

1.5 DEGENERAÇÃO CÓRTICO-BASAL

Apesar de não existirem dados epidemiológicos formais, sabe-se que a degeneração córtico-basal (DCB) é bem menos comum que outras formas de parkinsonismo atípico neurodegenerativo como a AMS e a PSP [MAHAPATRA et al., 2004]. A DCB é encontrada em 1,3 % dos casos de demência e 0,9 % [STACY & JANKOVIC, 1992] dos casos de parkinsonismo. Atualmente, não existem critérios formais para diagnóstico clínico, porém os critérios propostos usados na maior parte dos estudos publicados sobre esta doença exigem a ocorrência de, pelo menos, três de seis características: parkinsonismo RA não responsivo à levodopa, fenômeno do membro alienígena, sinais de anormalidade de sensibilidade cortical, distonia focal de membro, apraxia ideomotora e mioclônus. Estes sinais devem ser marcadamente assimétricos e progressivos [KUMAR et al., 1998].

Não existe predominância de sexo e a maioria dos estudos de pacientes com DCB mostrou idade média de início ao redor dos 65 anos, com sobrevida após o diagnóstico de aproximadamente oito anos. A DCB é, assim como a PSP e a DFT, uma taupatia com sobreposição de apresentação clínica bem significativa. Esta sobreposição levou ao uso do termo síndrome córtico-basal para definir este padrão de apresentação fenomenológica [RADEMAKERS et al., 2004].

O diagnóstico definitivo requer exame neuropatológico, onde é necessário o achado de inclusões neuronais imunoreativas à proteína tau na *substantia nigra* e camada II de várias áreas do córtex cerebral, principalmente parietal. Outras características importantes incluem neurônios balonados acromáticos nestas regiões corticais e subcorticais [KUMAR et al., 1998].

1.6 PARKINSONISMO MEDICAMENTOSO

Parkinsonismo medicamentoso (PM) e vascular (PV) são as formas mais comuns de parkinsonismo depois da DP na maioria das séries já publicadas [STACY & JANKOVIC, 1992; MORGANTE et al., 1992; CARDOSO et. al, 1998]. O protótipo de PM ocorre nos casos de parkinsonismo secundário ao uso de drogas bloqueadoras de receptores dopaminérgicos (BRD) de uso psiquiátrico [GERSHANIK, 1994]. Apesar de esta situação ser de conhecimento da ampla maioria dos profissionais que prescrevem este tipo de medicamento, esta associação continua sendo subdiagnosticada, não só pela dificuldade em reconhecer seus sinais, mas também porque os agentes causais nem sempre são tão óbvios, podendo incluir antieméticos, antivertiginosos, anticonvulsivantes e outras classes de drogas que aparentemente não interagem com o comportamento bioquímico do sistema nervoso central como, por exemplo, a amiodarona, cimetidina, captopril e ciclosporina A [RILEY, 1998]. Outra dificuldade é a falta de critérios formais de consenso para o diagnóstico de PM. O critério usado na maioria dos estudos inclui, obrigatoriamente, os três pontos a seguir: ocorrência de sinais de parkinsonismo durante o tratamento com drogas potencialmente relacionadas,

ausência destes sinais antes da introdução do agente causal e melhora clínica em até seis meses de sua retirada [BOWER et al., 1999]. Finalmente, alguns detalhes fenomenológicos ajudam a embasar ou gerar a suspeita do diagnóstico, como a presença de sinais bilaterais e simétricos, e início agudo ou subagudo. O PM e DP são as únicas formas de parkinsonismo em que ocorre TR em parte significativa dos casos. No caso do PM, é comum a concomitância de TR com tremor de ação [RIELY, 1998; CHOU et al., 2005].

Apesar de serem considerados tradicionalmente reversíveis, os sinais de parkinsonismo no PM podem persistir após a retirada da droga causadora desta complicação em 10 a 61 % dos casos [JIMENEZ-JIMENEZ et al., 2006; MENA & DE YEBENES, 2006]. Esta situação é considerada como um indicador de parkinsonismo pré-sintomático desencadeado, e não causado, pela droga. Por outro lado, esta situação pode também ser explicada pela ocorrência de toxicidade persistente da droga no circuito nigroestriatal, sem fundo degenerativo [MENA & DE YEBENES, 2006]. Dados epidemiológicos são restritos ao PM secundário a neurolépticos que demonstram uma frequência de 4 a 40 % dependendo da droga e população estudada, com um maior risco em pacientes do sexo feminino (63 %) e idosos (idade média 65 anos). O tempo de exposição até o diagnóstico varia de acordo com estes mesmos parâmetros, porém a média é de 1,5 anos. O início dos sintomas tem um padrão bimodal, menos de seis meses de exposição para bloqueadores dopaminérgicos e mais de nove meses para outras drogas [HUBBLE, 1996].

1.7 PARKINSONISMO VASCULAR

O PV foi descrito há quase 80 anos por McDonald Critchley sob a denominação de parkinsonismo aterosclerótico e com as características clínicas de rigidez, hipomimia, marcha com passos curtos em pacientes hipertensos e mais idosos que aqueles com DP [CRITCHLEY, 1929]. Nesta descrição inicial, Critchley já mencionava o fato dos membros inferiores serem

desproporcionadamente mais afetados que os superiores e da doença ter uma progressão rápida. Nestes quase 80 anos, o conceito de PV foi refutado e re-estabelecido por diversas vezes até ser definido de forma mais objetiva com parâmetros clínicos e patológicos na última década [THANVI et al., 2005]. O critério para diagnóstico mais aceito em estudos inclui a presença de parkinsonismo e a confirmação patológica ou angiográfica de doença vascular subcortical difusa ou, pelo menos, duas de quatro características: início dentro de um mês de um episódio de doença cerebrovascular isquêmica, história de dois ou mais eventos vasculares, história de, pelo menos, dois fatores de risco vascular e exame de neuroimagem evidenciando eventos isquêmicos em pelo menos dois territórios vasculares [ZIJLMANS et al., 2004]. O PV ocorre mais comumente em homens com idade média mais avançada que a DP. Sua frequência em casos com diagnóstico sintromico de parkinsonismo varia entre 4,4 e 12 % [SIBON et al., 2004].

O PV caracteriza-se clinicamente por sintomas simétricos, porém afetando de forma mais marcada os membros inferiores que os superiores levando à descrição na língua inglesa de “lower body parkinsonism”. TR é pouco frequente (menos de 20 %) e a progressão costuma ser rápida ou “em degraus”, com início relativamente abrupto. Adicionalmente, pode ocorrer déficit cognitivo, paralisia pseudobulbar, sinais piramidais, paratonia, distúrbio de fala e pouca resposta à levodopa, mimetizando a PSP [WINIKATES & JANKOVIC, 1999]. Normalmente existe história pregressa de fatores de risco para doença vascular [THANVI et al., 2005]. Apesar de não estabelecer uma relação de causa e efeito precisa, o exame de imagem, especialmente ressonância nuclear magnética (RNM), pode ser importante para embasar o diagnóstico se houver uma correlação clínica adequada [SIBON & TISON, 2004].

Teoricamente, qualquer lesão relacionada com a *substantia nigra* e/ou suas projeções pode causar PV. Existem três estados patológicos definidos: múltiplos infartos lacunares, encefalopatia aterosclerótica subcortical (doença de Biswanger) e a forma menos comum em que ocorre um infarto estratégico nos núcleos da base levando a uma apresentação semelhante à DP [SIBON & TISON, 2004; THANVI

et al., 2005]. Finalmente, em cerca de 20 % dos casos com exame patológico existe sobreposição da patologia vascular com a da DP ou outras formas degenerativas de parkinsonismo [ZIJLMANS et al., 2004].

1.8 OUTRAS CAUSAS DE PARKINSONISMO

Além das formas degenerativas ou secundárias já descritas, existem etiologias mais raras [SAGE, 1997]:

- Parkinsonismo secundário a infecções (HIV, sífilis, doença de Creutzfeldt-Jacob, etc.) e pós encefalítico;
- Induzido por toxinas [1-metil-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), manganês, monóxido de carbono, etc.];
- Síndromes como hemiparkinsonismo-hemiatrofia e hidrocefalia de pressão normal (HPN);
- Doenças heredodegenerativas nas quais o parkinsonismo é uma expressão fenotípica de ocorrência variável, por exemplo, doença de Huntington (DH), doença de Wilson (DW), algumas formas de ataxia espinocerebelar, xantomatose cerebrotendínea, hemocromatose, doença de Niemann-Pick tipo C (DNPC).

Este número crescente de diagnósticos diferenciais que em sua maioria não têm sinais patognomônicos desafia o interesse cada vez maior no aprofundamento da pesquisa dos diversos aspectos destas formas de parkinsonismo. Exames complementares, como testes de função cardiovascular, eletromiografia de esfíncter anal, imagens de tomografia computadorizada com emissão de fóton único com marcadores dopaminérgicos, de ressonância magnética ponderadas por difusão e de cintilografia com meta-iodo-benzil-guanidina para terminais simpáticos cardíacos, têm sido estudados em várias destas síndromes demonstrando utilidade variável. Entretanto, estes exames são pouco disponíveis e específicos, além de nem sempre fornecerem dados que transcendam aqueles

normalmente encontrados com a investigação clínica tradicional [LANG & LOZANO, 1998; POEWE & WENNING, 2002].

O diagnóstico incorreto pode distorcer os resultados de estudos que investiguem, por exemplo, aspectos epidemiológicos, terapêuticos e genéticos de situações específicas ligadas a cada uma destas síndromes. Por um ponto de vista mais prático e cotidiano, os cuidados clínicos individuais do paciente também dependem primordialmente do diagnóstico uma vez que cada situação específica tem implicações peculiares em respeito ao curso clínico, resposta ao tratamento e prognóstico [AHLISKOG, 2001]. Por exemplo, pacientes com doenças neurodegenerativas diferentes da DP têm um prognóstico menos favorável com resposta insatisfatória às medidas terapêuticas disponíveis e sintomas e sinais adicionais e atípicos. Por outro lado, o parkinsonismo medicamentoso é potencialmente curável uma vez que seja retirado o agente causador [HARDY & LEES, 2005]. Desta forma, o impacto do diagnóstico incorreto influencia negativamente não só aqueles com o diagnóstico mais comum, mas também a minoria portadora de doenças menos frequentes. A maioria destes casos não tem terapêutica específica, logo, recebem o mesmo tratamento daqueles com DP. Entretanto, o diagnóstico preciso pode evitar investigações desnecessárias, tentativas infrutíferas de tratamento e expectativas pouco realistas em relação ao prognóstico. Por outro lado, abordagens terapêuticas não específicas devem ser consideradas precocemente, na forma de cuidados profiláticos, terapêuticos e paliativos de complicações que são tardias ou não ocorrem na DP. Finalmente, no momento em que formas de tratamento específicas tornem-se disponíveis, será essencial a identificação dos casos com o diagnóstico em questão.

Em face destes fatos, apesar da DP confirma-se como o diagnóstico final mais comum de parkinsonismo, o maior desafio frente a um paciente recém diagnosticado com esta síndrome está na confirmação deste diagnóstico etiológico e na busca de sinais que possam indicar etiologias alternativas [AHLISKOG, 2001]. Apesar de quase todos os diagnósticos diferenciais citados terem critérios estabelecidos com sensibilidade e especificidade aceitáveis, os obstáculos para a

acurácia diagnóstica são vários, desde a falta de unanimidade entre especialistas técnicos em relação ao valor do achado patológico dos CL mesencefálicos para o diagnóstico da DP, até a existência da combinação ou sobreposição de mais de uma causa de parkinsonismo no mesmo indivíduo, envolvendo, por exemplo, PV, DP e doença de Alzheimer [HUGHES, 1992; ROBINSON, 2007]. Esta inexatidão confirmou-se em dois estudos clinicopatológicos do início dos anos 90 que encontraram uma correlação adequada entre diagnóstico pré e pós-morte de DP ao redor de 76 % [RAJPUT et al., 1991; HUGHES et al., 1992b]. Para outras síndromes parkinsonianas, a possibilidade de erro é ainda maior: entre 41 e 88 % dos pacientes com diagnóstico patológico de AMS [WENNING et al., 2000] ou PSP [DANIEL et al., 1995] recebem o diagnóstico clínico correto durante a vida.

Diante da dificuldade da correlação das características clínicas de cada uma destas formas de parkinsonismo com seu respectivo diagnóstico patológico, fica evidente a necessidade de delinear, com o maior requinte e detalhamento possível, o perfil de cada diagnóstico etiológico final, bem como os sinais de alerta que apontem para prováveis diagnósticos alternativos à DP.

Estudos prévios que tentaram identificar o diagnóstico etiológico em grandes amostras de pacientes parkinsonianos mostraram que, de modo óbvio e nada imprevisto, o diagnóstico final mais comum foi de DP [STACY & JANKOVIC, 1992; CARDOSO et al., 1998; BOWER et al., 1999; DE LAU et al., 2004; BENITO-LEON et al., 2003; BARBOSA et al., 2006]. As outras causas que se seguem, entretanto, diferem de acordo com a população e metodologia empregadas. Estudos europeus mostram resultados diferentes de acordo com a região específica do estudo, na Holanda, por exemplo, entre 132 pacientes com parkinsonismo, 51 % tiveram um diagnóstico etiológico de DP, 18 % apresentavam “demência e parkinsonismo” sem diagnóstico definido (DP com demência ou DCL), 12 % satisfaziam critérios para PM, 5 % para PV e apenas 2 % para AMS ou PSP, restando 12 % que permaneceram sem diagnóstico específico [DE LAU et al., 2004]. Por outro lado, na Espanha a segunda etiologia mais comum foi o PM seguido por outras formas de parkinsonismo degenerativo [BENITO-LEON et al., 2003]. Na América do Norte, entre

364 casos de parkinsonismo, 42 % apresentavam DP, 20 % PM, 14 % DCL, 7 % tiveram outros diagnósticos que incluíram PSP, AMS e PV, enquanto que 17 % permaneceram indeterminados [BOWER et al., 1999]. O levantamento com a maior amostra já realizado num dos principais centros de distúrbios do movimento nos Estados Unidos [STACY & JANKOVIC, 1992] encontrou uma frequência de mais de 75% dos casos com DP, seguidos por 12,2 % com diagnóstico de “parkinsonismo plus” que engloba outras doenças degenerativas (mais freqüentemente AMS e PSP), mostrando que podem existir diferenças regionais dentro do mesmo país, além de diferenças metodológicas entre estudos com o mesmo objetivo.

No Brasil, a maior série publicada é retrospectiva com 338 pacientes, incluindo 68,9% com DP, 13,3% com PM, 4,7% com PV, 2% com PSP, 1,8% com AMS e 9,7% com outros diagnósticos [CARDOSO et al., 1998].

2 OBJETIVOS

- 1) Investigar os diagnósticos etiológicos de pacientes com parkinsonismo acompanhados num centro de distúrbios de movimento que atende uma região específica do sul do Brasil.
- 2) Ressaltar as principais características clínicas e demográficas de cada um dos diagnósticos etiológicos encontrados.
- 3) Comparar as apresentações clínicas de cada uma destas síndromes, evidenciando características que as diferenciam.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico sintromico de parkinsonismo seguidos pelo Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e pela Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo entre julho de 2005 e julho de 2008. Estes prontuários foram analisados durante os períodos de atendimento do ambulatório e os dados coletados foram confirmados e complementados no decorrer do atendimento dos respectivos pacientes.

O critério para o diagnóstico de parkinsonismo foi a presença de, pelo menos, dois dos quatro sinais cardeais: TR, rigidez, bradicinesia e IP [LANG & LOZANO, 1998]. Pacientes com diagnóstico sintromico ou etiológico dúbio ou indefinido não foram incluídos.

3.2 MÉTODOS

Os dados documentados rotineiramente nos prontuários incluem:

- História clínica, incluindo dados demográficos, características temporais e fenomenológicas e presença de sintomas não motores;
- Exame geral e neurológico;
- Resultados de exames complementares;
- Diagnóstico etiológico.

Estas informações foram coletadas de forma sistemática, num protocolo padrão (Anexo 1) que incluiu sexo, idade no momento da consulta mais recente, idade de início do sintoma ou sinal que levou ao diagnóstico, tempo de doença, presença de história familiar, sintomas de parkinsonismo, lateralidade destes sintomas e sinais, presença de demência, alucinações visuais e distúrbio

comportamental do sono REM, tratamento usado na consulta mais recente, estadiamento e diagnóstico final.

3.2.1 COMBINAÇÃO DE SINTOMAS E SINAIS DE PARKINSONISMO

A combinação dos sintomas foi feita dividindo o grupo avaliado em três fenótipos [GERSTENBRAND & RANSMAYR, 1986]: (i) parkinsonismo RA quando os sintomas não incluíram tremor de repouso, (ii) TP quando o TR fosse o sintoma predominante, associado a pelo menos um dos demais sinais cardeais, estes descritos pelo paciente como discretos e não-debilitantes. Esta definição mais restrita de parkinsonismo TP foi baseada na descrição metodológica de estudos que avaliaram este fenótipo específico [ONDO & LAI, 2005]. O terceiro fenótipo foi a (iii) combinação relativamente balanceada de tremor de repouso, rigidez e bradicinesia (TRB).

3.2.2 LATERALIDADE DOS SINAIS E SINTOMAS

A lateralidade dos sintomas foi definida pelo lado sintomático em pacientes com doença unilateral ou, em indivíduos com doença bilateral, pela descrição de assimetria evidente descrita para os sinais não-axiais no exame neurológico. Esta assimetria deveria ser congruente com sintomas referidos e com o lado de início destes.

3.2.3 CRITÉRIOS PARA SINAIS NÃO MOTORES

Demência foi definida usando os critérios recomendados pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS) [EMRE et al., 2007], os itens A e B do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IVR) [AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994].

Presença de psicose foi estabelecida baseada nos critérios diagnósticos propostos pela MDS, que incluem, pelo menos, um dos seguintes: ilusões, alucinações, falsa sensação de presença ou delírios; estes sintomas devem ocorrer depois do início do parkinsonismo e ser recorrentes ou contínuos por pelo menos um mês, na ausência de co-morbididades psiquiátricas que os justifiquem [RAVINA et al., 2007].

Distúrbio comportamental do sono REM (DCR) foi definido clinicamente de acordo com história coletada junto ao paciente ou familiar que resida no mesmo domicílio. A história foi considerada positiva quando preenchia os itens B (movimentos associados a conteúdo de sonhos) e C (comportamento agressivo, “interpretação” de sonhos levando a sua interrupção) considerados mínimos, para o diagnóstico clínico estabelecidos pelo Manual Revisado de Diagnóstico e Codificação de Desordens do Sono da Academia Americana de Medicina do Sono [AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2001].

3.2.4 ESTADIAMENTO DO PARKINSONISMO

O estadiamento foi feito usando a escala de Hoehn e Yahr (H&Y) [HOEHN & YAHR, 1967] (anexo 2), que define, resumidamente, estágio I para doença unilateral, II para doença bilateral, III para doença bilateral com instabilidade postural, IV para presença de dependência e V para estágio avançado com restrição à cadeira de rodas ou leito.

3.2.5 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

O diagnóstico final foi baseado nos seguintes critérios:

- DP: QSBBC [HUGHES et al., 1992];
- AMS provável: critérios do Relatório do Consenso para o Diagnóstico de Atrofia de Múltiplos Sistemas de Gilman et al. [GILMAN et al., 1999];

- DCL: critérios do terceiro comunicado do Consórcio Internacional de DCL [MC KEITH et al., 2005];
- PSP provável: critérios do Instituto Nacional Americano de Doenças Neurológicas em conjunto com a Sociedade para PSP [COLLINS et al., 1995];
- DCB: critérios para pesquisa de Kumar et al. [KUMAR et al., 1998];
- PM: critérios propostos no estudo de Bower et al. [BOWER et al., 1999]; Os agentes potencialmente causadores de parkinsonismo foram divididos em três grupos: BRD incluindo antipsicóticos e antieméticos; bloqueadores de canal de cálcio (BCC) incluindo antivertiginosos, anti hipertensivos e antiarrítmicos; agentes de outras classes (AOC) incluindo lítio, ácido valpróico (AV) e outras drogas citadas na literatura [RILEY, 1998];
- PV: critérios propostos por Zijlmans et al., [ZIJLMANS et al., 2004];
- HPN: critérios propostos por Vanneste [VANNESTE, 2000];
- DFT: critérios do consenso de Neary et al. [NEARY et al., 1998];
- Parkinsonismo em doenças heredodegenerativas: presença de síndrome parkinsoniana em pacientes com diagnóstico molecular de doença de base genética que inclui descrição deste fenótipo;
- Parkinsonismo em doenças infecciosas: comprovação objetiva de quadro infeccioso específico crônico em que haja descrição de parkinsonismo com relação temporal e fenomenológica com o quadro observado.

3.2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Os resultados do estudo foram avaliados por meio de estatística descritiva. Estes resultados foram apresentados por meio de médias com seus respectivos desvios padrão para variáveis numéricas contínuas e número absoluto e percentual para variáveis categóricas e ordenativas. Para se estabelecer a

comparação das médias entre dois dos diversos grupos e subgrupos, foi utilizado o teste de t de Student. Para a comparação de variáveis categóricas e ordenativas entre dois grupos ou subgrupos, foi utilizado o teste de Qui-quadrado. O nível de significância foi fixado em 5 %.

4 RESULTADOS

Dados de um total de 1528 pacientes que reuniram as informações completas do protocolo do estudo foram analisados (Tabela 1). Oitocentos e vinte e sete (54,12 %) destes eram do sexo masculino. A idade média foi de $67,64 \pm 11,54$ (19-98) anos, com idade média de início dos sintomas de $60,85 \pm 12,33$ (12-96) anos e $6,79 \pm 5,11$ (1-42) anos de duração da doença. Analisando-se separadamente por sexo, as idades médias no momento da coleta dos dados foram de $68,48 \pm 11,81$ anos para pacientes do sexo masculino e $66,93 \pm 11,17$ anos para o sexo feminino (p: 0,01), com média de idade no início dos sintomas de $61,64 \pm 12,71$ para o sexo masculino e $60,18 \pm 11,82$ para o sexo feminino (p: 0,019). A média de duração da doença foi de $6,75 \pm 4,76$ anos para pacientes do sexo masculino e $6,83 \pm 5,5$ anos para os do sexo feminino (p: 0,76).

Tabela 1 - Dados demográficos da amostra total

Amostra total (n: 1528)	
Sexo masculino, n (%)	827 (54,12)
Idade, média \pm dp, anos	$67,64 \pm 11,54$ (19-98)
Idade média de início \pm dp, anos	$60,85 \pm 12,33$ (12-96)
Duração média \pm dp, anos	$6,79 \pm 5,11$ (1-42)

n: número de pacientes na amostra; dp: desvio padrão

Os diagnósticos finais encontrados na amostra total são mostrados na Tabela 2. O diagnóstico mais comum foi DP, em 1142 (74,74 %) pacientes, seguido por PM em 120 (7,86 %), PV em 60 (3,92 %), PSP em 59 (3,86 %), AMS em 52 (3,4 %) e DCL em 42 (2,75 %). Estes seis diagnósticos formam os principais diferenciais etiológicos de casos de parkinsonismo, correspondendo a 96,53 % do total. Os 53 casos restantes foram divididos agrupando casos de etiologia genética, infecciosa e outras como descrito na Tabela 3. O grupo de causas genéticas incluiu seis pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA 3), quatro casos de DW e de DH, três casos de DH-like 2 (HDL-2) e um caso de DNPC. O grupo de causas infecciosas incluiu dois casos de neurocisticercose e

parkinsonismo pós-encefalite viral e um caso de parkinsonismo por sífilis, toxoplasmose e encefalopatia pelo vírus da imunodeficiência adquirida. O terceiro grupo com etiologia mais heterogênea incluiu 11 casos de HPN, nove casos de DFT, seis casos de DCB e um caso de parkinsonismo pós-traumático.

Tabela 2 – Diagnósticos etiológicos encontrados na amostra total (n: 1528)

Diagnóstico	n	%
DP	1142	74,74
PM	120	7,86
PV	60	3,92
PSP	59	3,86
AMS	52	3,40
DCL	42	2,75
PG	18	1,18
PI	7	0,46
Outras	28	1,83
Total	1528	100

DP: doença de Parkinson; PM: parkinsonismo medicamentoso; PV: parkinsonismo vascular; PSP: paralisia supranuclear progressiva; AMS: atrofia de múltiplos sistemas; DCL demência com corpos de Lewy; PG: parkinsonismo em doenças de origem genética; PI: parkinsonismo em doenças infecciosas

Tabela 3 – Diagnósticos finais dos casos agrupados com etiologia genética, infecciosa e outras

Diagnósticos	n
Pk causa genética	18
SCA3	6
DH	4
DW	4
HDL2	3
DNPC	1
Pk Infeccioso	7
Neurocisticercose	2
Pk pós-encefalite	2
Pk Sífilis	1
Pk Toxoplasmose	1
Pk encefalopatia HIV	1
Outras causas	26
HPN	11
DFT	9
DCB	4
Pk pós-trauma	1
DHLA	1

Pk: parkinsonismo; SCA3: ataxia espinocerebelar tipo 3; DH: doença de Huntington; DW: doença de Wilson; HDL-2: Huntington-like tipo 2; DNPC: doença de Niemann-Pick tipo C; HIV: human immunodeficiency virus; HPN: hidrocefalia de pressão normal; DFT: demência fronto-temporal; DCB: degeneração córtico-basal; DHLA: degeneração hepato-lenticular adquirida

4.1 PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON (Tabela 4)

Dentre os 1142 pacientes com diagnóstico de DP, 631 (55,25 %) eram do sexo masculino. A idade média foi de $67,07 \pm 10,93$ anos (19-94), idade média de início dos sintomas ou sinais $59,37 \pm 11,5$ anos (15-89) e tempo de duração da doença de $7,7 \pm 5,26$ anos. Cento e quarenta e quatro (12,61 %) tinham história familiar de parkinsonismo, destes 50 (34,72 %) tinham familiares de segundo e 94 de primeiro grau com parkinsonismo. Trinta e sete pacientes (25,69 %) tinham mais de um membro da família afetado. História familiar de parkinsonismo foi significativamente mais freqüente entre os 115 (10,07 %) pacientes com doença de início abaixo de 45 anos, 22,61 % versus 10,33% (p: 0,0002; OR 2,09 IC 95% 1,30 – 3,36).

Em relação à predominância de sintomas e sinais, 1049 (91,85 %) pacientes apresentavam doença claramente assimétrica com predomínio à direita em 551 (52,52 %). A forma de combinação de sintomas e sinais mais comum foi a TRB em 886 (77,58 %) pacientes, seguida por parkinsonismo RA em 187 (16,37 %) casos, sendo a forma TP menos comum, observada em 69 (6,04 %) pacientes. O escore médio da escala de H&Y médio foi $2,67 \pm 0,89$.

Tabela 4 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com DP

Pacientes com DP (n: 1142)	
Sexo masculino, n (%)	631 (55,25%)
Idade, média \pm dp, anos	67,07 \pm 10,93 (19-94)
Idade de início, média \pm dp, anos	59,37 \pm 11,5 (15-89)
Duração, média \pm dp, anos	7,7 \pm 5,26 (1-36)
História familiar de parkinsonismo	144 (12,61%)
Assimetria de sinais motores	1049 (91,85%)
Combinação de sinais motores	
TRB	886 (77,58%)
RA	187 (16,37%)
TP	69 (6,04%)
Escore da escala de H&Y, média \pm dp	2,67 \pm 0,89
Sinais não motores	672 (58,84%)
DCR	570 (49,91%)
Psicose	336 (29,42%)
Demência	177 (15,5%)

DP: doença de Parkinson; dp: desvio padrão; TRB: parkinsonismo com tremor de repouso, rigidez e bradicinesia; RA: parkinsonismo rígido-acinético; TP: parkinsonismo tremor predominante; H&Y: Hoehn and Yahr; DCR: distúrbio comportamental do sono REM

Em 672 (58,84 %) casos observou-se pelo menos uma das complicações não motoras avaliadas. O sintoma não motor mais comum foi o DCR, observado em 570 (49,91 %) pacientes com DP. A Tabela 5 mostra os resultados da análise comparativa dos pacientes com DP e DCR. Pacientes com DCR eram mais freqüentemente do sexo masculino, 294 (51,58 %). Porém, esta proporção foi significativamente menor em comparação com o grupo de pacientes sem DCR, onde 337 (58,91 %) eram do sexo masculino (p : 0,015; OR: 0,74; IC 95 % 0,59 – 0,94). Pacientes com DCR eram significativamente mais idosos no momento da

coleta de dados em relação àqueles sem DCR, $68,39 \pm 10,45$ versus $65,75 \pm 11,24$ anos ($p < 0,0001$), tinham maior tempo decorrido desde o início dos sintomas, $8,8 \pm 5,61$ versus $6,6 \pm 4,64$ anos, ($p < 0,0001$), estadiamento da doença mais avançado segundo a escala de H&Y, $2,85 \pm 0,89$ versus $2,48 \pm 0,84$ ($p < 0,0001$) e tinham assimetria de sintomas, 273 (53,33 %) versus 225 (41,89 %) pacientes ($p: 0,02$; OR: 1,58; IC 95 % 1,24 – 2,02). Este grupo também apresentou maior concomitância com psicose, 240 (42,10 %) versus 96 (16,78 %) pacientes ($p < 0,0001$; OR: 3,61; IC 95 % 2,74 – 4,75), e demência, 129 (22,63 %) versus 48 (8,39 %) pacientes ($p < 0,0001$; OR: 3,19; IC 95 % 2,24 – 4,55). Porém, não diferiam em relação à idade de início dos sintomas, $59,62 \pm 11,31$ versus $59,21 \pm 11,69$ anos ($p: 0,52$), lado de assimetria ($p: 0,49$) e frequência de parkinsonismo RA ($p: 0,65$).

Tabela 5 – Análise comparativa dos pacientes com DP e DCR

Variável	sem DCR (n: 572)	com DCR (n: 570)	p	OR (IC 95%)
Idade média \pm dp, anos	$65,75 \pm 11,24$	$68,39 \pm 10,45$	$< 0,0001$	
Idade média de início \pm dp, anos	$59,21 \pm 11,69$	$59,62 \pm 11,31$	0,52	
Duração média \pm dp, anos	$6,6 \pm 4,64$	$8,8 \pm 5,61$	$< 0,0001$	
Sexo masculino %	58,91	51,58	0,015	0,74 (0,59 – 0,94).
H&Y (1-5)	2,48	2,85	$< 0,0001$	
PKRA %	16,96	15,79	0,65	1,1 (0,8 - 1,5)
Psicose %	16,78	42,1	$< 0,0001$	3,61 (2,74 - 4,75)
Demência %	8,39	22,63	$< 0,0001$	3,19 (2,24 - 4,55)

DCR: distúrbio comportamental do sono REM; dp: desvio padrão; H&Y: Hoehn and Yahr; PKRA: parkinsonismo rígido-acinético; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

Psicose foi observada em 336 pacientes (29,42 %). A comparação deste grupo com aquele com DP, mas sem psicose, como mostrado na Tabela 6, mostrou que no primeiro existem mais indivíduos do sexo feminino, 185 (55,05 %) versus 326 (40,44 %) pacientes ($p < 0,0001$; OR: 1,8; IC 95 % 1,4 – 2,33), indivíduos com maior idade, $71,46 \pm 10,42$ versus $65,24 \pm 10,62$ anos ($p < 0,0001$), maior idade de início, $60,66 \pm 11,65$ versus $58,83 \pm 11,4$ anos ($p: 0,015$), maior duração de sintomas, $10,79 \pm 5,88$ versus $6,41 \pm 4,38$ anos ($p < 0,0001$) e doença mais avançada segundo o escore da escala de H&Y, $3,35 \pm 0,87$ versus

2,38 ± 0,52 ($p < 0,0001$). Este grupo também apresentou mais freqüentemente concomitância com demência, 153 (45,5 %) versus 24 (3 %) pacientes ($p < 0,0001$; OR: 27,24; IC 95 % 17,21 – 43,13) e DCR, 240 (71,4 %) versus 330 (41 %) pacientes ($p < 0,0001$; OR: 3,61; IC 95 % 2,74 – 4,75). O lado de assimetria (p : 0,06) e a presença de parkinsonismo RA (p : 0,25) não influenciaram a ocorrência de psicose.

Tabela 6 – Análise comparativa dos pacientes com DP e psicose

Variável	sem psicose (n: 806)	com psicose (n: 336)	P	OR (IC 95%)
Idade média ± dp, anos	65,24 ± 10,62	71,46 ± 10,42	< 0,0001	
Idade média de início ± dp, anos	58,83 ± 11,4	60,66 ± 11,65	0,015	
Duração média DP ± dp, anos	6,41 ± 4,38	10,79 ± 5,88	< 0,0001	
Sexo masculino %	59,56	44,95	< 0,0001	0,55 (0,43 – 0,72)
H&Y (1-5)	2,38	3,35	< 0,0001	
PKRA %	15,63	18,45	0,25	1,23 (0,88 - 1,72)
DCR %	40,94	71,43	< 0,0001	3,61 (2,74 - 4,75)
Demência %	2,98	45,53	< 0,0001	27,24 (17,21 - 43,13)

dp: desvio padrão; H&Y: Hoehn and Yahr; PKRA: parkinsonismo rígido-acinético; DCR: distúrbio comportamental do sono REM; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

Critérios para diagnóstico clínico de demência foram observados em 177 (15,49 %). Sua comparação (Tabela 7) com pacientes sem demência mostrou, proporcionalmente, mais indivíduos do sexo feminino, 95 (53,67 %) versus 416 (43,1 %) pacientes (p : 0,01; OR: 1,53; IC 95 % 1,11 – 2,11), maior idade, 76,46 ± 8,33 versus 65,34 ± 10,47 anos ($p < 0,0001$), maior idade de início, 65,12 ± 10,87 versus 58,31 ± 11,3 anos ($p < 0,0001$), maior duração de sintomas, 11,33 ± 6,54 versus 7,03 ± 4,7 anos ($p < 0,0001$) e doença mais avançada segundo o escore da escala de H&Y, 3,75 ± 0,81 versus 2,47 ± 0,75 ($p < 0,0001$). Este grupo apresentou também maior concomitância de psicose 153 (86,44 %) versus 183 (18,96 %) pacientes ($p < 0,0001$; OR: 27,24; IC 95 % 17,21 – 43,13) e DCR 124 (70,05 %) versus 441 (45,69 %) pacientes ($p < 0,0001$; OR: 3,19; IC 95 % 2,24 – 4,55). O lado de assimetria (p : 0,08) e a presença de parkinsonismo RA (p : 0,58) não influenciaram a ocorrência de demência.

Tabela 7 – Análise comparativa dos pacientes com DP e demência

Variável	sem demência (n: 965)	com demência (n: 177)	p	OR (IC 95%)
Idade média \pm dp, anos	65,34 \pm 10,47	76,46 \pm 8,33	< 0,0001	
Idade média de início \pm dp, anos	58,31 \pm 11,3	65,12 \pm 10,87	< 0,0001	
Duração média \pm dp, anos	7,03 \pm 4,7	11,33 \pm 6,54	< 0,0001	
Sexo masculino %	56,89	46,32	< 0,0001	0,65 (0,47 – 0,90)
H&Y (1-5)	2,47	3,75	< 0,0001	
PKRA %	16,7	14,7	0,58	0,86 (0,55 - 1,35)
DCR %	45,69	70,1	< 0,0001	3,19 (2,24 - 4,55)
Psicose %	18,96	86,44	< 0,0001	27,24 (17,21 - 43,13)

dp: desvio padrão; H&Y: Hoehn and Yahr; PKRA: parkinsonismo rígido-acinético; DCR: distúrbio comportamental do sono REM; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

4.2 PACIENTES COM PARKINSONISMO MEDICAMENTOSO

Um total de 120 (7,85 %) pacientes teve diagnóstico final de PM. Cento e dois pacientes (85 %) usavam uma droga potencialmente responsável pelo parkinsonismo, sendo 46 (45,1 %) BRD, 45 (44,12 %) BCC e 11 (10,78 %) AOC. Dezoito (15 %) dos pacientes com PM usavam mais de uma droga potencialmente causadora de seus sintomas motores, dois destes usavam uma combinação de três drogas. Em 11 casos, a combinação envolvia dois agentes BRD, em dois casos envolvia dois BCC, um caso havia o uso concomitante de dois AOC (AV e lítio) e nos quatro casos restantes envolvia a combinação de um BRD e AV. Na amostra de 120 casos houve 140 citações de agentes (Tabela 8), incluindo 17 medicamentos específicos. Flunarizina foi o mais comum, em 34 casos, seguido por haloperidol em 20, levomepromazina em 16, cinarizina e AV em 13, risperidona em 12, clorpromazina em 7, tioridazina em 6, metoclopramida em 5, sulpirida e zuclopentixol em 3, lítio e amlodipina em 2 e bromoprida, ciclosporina A, trifluoperazina e verapamil em um caso. Desta forma foi possível identificar dois subgrupos principais com sintomas e sinais secundários exclusivamente a BRD (57 casos) ou BCC (47 casos), que juntos, correspondiam a 86,67 % da amostra de pacientes com PM. Cinco pacientes, sendo quatro do sexo feminino, todos com

doença psiquiátrica e uso de PM relacionados a uso de BRD, referiram história familiar de parkinsonismo, três destes provavelmente PM.

Tabela 8 – Medicamentos implicados no PM

Classe de Medicamento	N
BRD	74
Haloperidol	20
Levomepromazina	16
Risperidona	12
Clorpromazina	7
Tioridazina	6
Metoclopramida	5
Sulpirida	3
Zuclopentixol	3
Bromoprida	1
Trifluoperazina	1
BCC	50
Flunarizina	34
Cinarizina	13
Amlodipina	2
Verapamil	1
AOC	16
Ácido Valpróico	13
Lítio	2
Ciclosporina A	1
Total	140

BRD: bloqueadores de receptor dopaminérgico; BCC: bloqueadores de canal de cálcio; AOC: agentes de outras classes

Os dados demográficos e clínicos dos casos de PM e a análise comparativa em relação a pacientes com DP é mostrada na Tabela 9.

Tabela 9 – Descrição e análise comparativa das características dos pacientes com PM em relação aos casos de DP

	Pacientes com PM (n: 120)	Pacientes com DP (n: 1142)	p
Sexo masculino, n (%)	42 (35%)	631 (55,2%)	< 0,0001
Idade, média \pm dp, anos	68,8 \pm 13,2 (20-98)	67,1 \pm 10,9 (19-94)	0,16
Idade de início, média \pm dp, anos	66,3 \pm 12,9 (19-96)	59,4 \pm 11,5 (15-89)	< 0,0001
Duração, média \pm dp, anos	2,5 \pm 1,9 (1-12)	7,7 \pm 5,3 (1-36)	< 0,0001
Assimetria de sinais motores	10 (8,3%)	1049 (91,8%)	< 0,0001
Combinação de sinais motores (%)			
TRB	82 (68,3%)	886 (77,6%)	0,03
RA	22 (18,3%)	187 (16,4%)	0,67
TP	16 (13,3%)	69 (6%)	0,0045
Escore da escala de H&Y	2,68	2,67	0,85
Sinais não motores (%)	67 (55,8%)	672 (58,8%)	0,59
DCR	22 (18,3%)	570 (49,9%)	< 0,0001
Psicose	39 (32,5%)	336 (29,4%)	0,55
Demência	40 (33,3%)	177 (15,5%)	< 0,0001

PM: parkinsonismo medicamentoso; DP: doença de Parkinson; BRD: bloqueadores do receptor dopaminérgico; BCC: bloqueadores de canal de cálcio; TRB: parkinsonismo com tremor de repouso, rigidez e bradicinesia; RA: parkinsonismo rígido-acinético; TP: parkinsonismo tremor predominante; DCR: distúrbio comportamental do sono REM

No grupo total de pacientes com PM, 78 (65 %) eram do sexo feminino. A idade média foi de 68,81 \pm 13,17 (20-98), idade média de início dos sintomas 66,3 \pm 12,89 (19-96) e tempo médio de duração da doença de 2,51 \pm 1,9 (1-12). Em comparação com os pacientes com DP, o grupo de pacientes com PM apresentou maior proporção de indivíduos do sexo feminino ($p < 0,0001$; OR: 2,29; IC 95 % 1,55 – 3,4), idade de início significativamente mais tardia ($p < 0,0001$) e a duração dos sintomas mais curta ($p < 0,0001$). A diferença em relação à idade no momento da coleta de dados não foi significativa (p : 0,16). A comparação dos subgrupos de PM relacionado à classe do agente causal é mostrada na Tabela 10. Uma proporção significativamente menor do sexo masculino foi encontrada entre pacientes com parkinsonismo secundário a BCC, 25,61 % versus 47,42 % (p :

0,037; OR: 2,63; IC 95 % 1,14 – 6,06) no subgrupo relacionado com BRD. Esta comparação mostrou ainda que estes subgrupos diferem em relação à idade média no momento da coleta de dados, $66,16 \pm 15,6$ anos no grupo secundário a BRD versus $73,64 \pm 7,96$ anos no grupo secundário a BCC ($p: 0,0016$), média de idade de início, $63,93 \pm 15,45$ anos no grupo secundário a BRD versus $70,59 \pm 7,74$ anos no grupo secundário a BCC ($p: 0,004$) e em relação à média da duração dos sintomas, $3,04 \pm 2,27$ anos no grupo secundário a BCC versus $2,23 \pm 1,6$ anos no grupo secundário a BRD ($p: 0,039$). Logo, o subgrupo relacionado a BCC tem proporcionalmente mais pacientes do sexo feminino, idade maior, início mais tardio e duração mais longa de sintomas.

Em relação à predominância de sintomas e sinais, apenas 10 (8,33 %) pacientes apresentavam doença claramente assimétrica. A forma de combinação de sintomas e sinais mais comum foi a TRB em 82 (68,33 %) pacientes, seguida por parkinsonismo RA em 22 (18,33 %) casos, sendo a forma TP menos comum, observada em 16 (13,33 %) pacientes. Em comparação com o grupo com DP, estes pacientes apresentam parkinsonismo quase sempre simétrico ($p < 0,0001$), com maior proporção de casos com fenótipo TP ($p: 0,0045$), discretamente menor do fenótipo TRB ($p: 0,03$) e com a mesma de casos com parkinsonismo RA. O escore médio da escala de H&Y médio foi $2,68 \pm 0,73$, semelhante ao dos pacientes com DP ($p: 0,85$). A comparação dos subgrupos de PM não mostrou diferença em relação à proporção de casos com parkinsonismo TRB, com 39 (68,42 %) no grupo relacionado a BRD e 31 (65,95 %) no grupo relacionado a BCC ($p: 0,95$). As proporções das formas TP e RA foram significativamente diferentes: apenas um (1,75 %) paciente no grupo relacionado a BRD apresentou parkinsonismo TP versus 14 (29,78 %) no outro subgrupo ($p: 0,0002$); a forma RA foi encontrada em apenas dois (4,25 %) no grupo relacionado a BCC versus 17 (29,82 %) no outro grupo estudado ($p: 0,0019$). Finalmente, o escore da escala de H&Y foi significativamente pior no grupo relacionado a BRD, $2,77 \pm 0,7$ versus $2,46 \pm 0,36$ ($p: 0,046$) no grupo relacionado a BCC. Logo, pacientes com PM

relacionado a BRD tem uma síndrome com maior proporção de quadro RA, com apresentação mais grave segundo a escala de H&Y.

Em 67 (55,83 %) casos, observou-se pelo menos uma das complicações não motoras avaliadas. O sintoma não motor menos comum foi o DCR, observado em 22 (18,33 %) pacientes com PM, significativamente menos freqüente que em pacientes com DP ($p < 0,0001$). Psicose foi observada em 39 (32,5 %), proporção semelhante ao grupo com DP ($p: 0.55$). Finalmente, demência foi observada em 40 (33,33 %) pacientes deste grupo, proporção significativamente maior que na DP ($p < 0,0001$). A comparação dos subgrupos de PM mostrou que algum sinal não motor estava presente em 40 (70,17 %) dos casos relacionados a BRD versus 19 (40,42 %) no grupo relacionado a BCC ($p: 0,0023$). Psicose foi encontrada em apenas quatro (8,51 %) pacientes no grupo relacionado a BCC e 31 (54,38 %) no outro grupo estudado ($p < 0,0001$). Demência foi detectada em apenas seis (12,76 %) pacientes com PM relacionado a BCC e 27 (47,37 %) pacientes do outro grupo ($p: 0,0004$). Por outro lado, apenas seis (10,52 %) pacientes com PM relacionado a BRD apresentavam DCR versus 14 (29,78 %) no grupo relacionado a BCC ($p: 0,025$).

Tabela 10 – Análise comparativa de pacientes com PM relacionado a BRD e BCC

Variável	BRD (n: 57)	BCC (n: 47)	p	OR (IC 95%)
Idade média \pm dp, anos	66,16 \pm 15,6	73,64 \pm 7,96	0,0016	
Idade média de início \pm dp, anos	63,93 \pm 15,45	70,59 \pm 7,74	0,004	
Duração média \pm dp, anos	2,23 \pm 1,6	3,04 \pm 2,27	0,039	
Sexo masculino %	47,42	25,61	0,037	2,63 (1,14 - 6,06)
H&Y (1-5)	2,77	2,46	0,046	
Combinação de sinais motores %				
TRB	68,42	65,95	0,95	1,12 (0,49 - 2,54)
RA	29,82	4,25	0,0019	9,56 (2,08 - 43,98)
TP	1,75	29,78	0,0002	0,05 (0,01 - 0,42)
Sinais não motores %				
DCR	70,17	40,42	0,0023	3,47 (1,54 - 7,82)
Psicose	10,52	29,78	0,025	0,28 (0,10 - 0,79)
Demência	54,38	8,51	< 0,0001	12,82 (4,06 - 40,46)
	47,37	12,76	0,0004	6,15 (2,26 - 16,75)

BRD: bloqueadores do receptor dopaminérgico; BCC: bloqueadores de canal de cálcio; TRB: parkinsonismo com tremor de repouso, rigidez e bradicinesia; RA: parkinsonismo rígido-acinético; TP: parkinsonismo tremor predominante; DCR: distúrbio comportamental do sono REM; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

4.3 PACIENTES COM PARKINSONISMO VASCULAR (Tabela 11)

PV foi encontrado num total de 60 (3,92 %) pacientes. Trinta e oito destes eram do sexo masculino (63,33 %), proporção sem diferença significativa em relação aos pacientes com DP (p: 0,27). No momento da coleta de dados, a idade média dos pacientes deste grupo foi de 79,5 \pm 7,14 anos, idade média de início 73,68 \pm 8,32 anos e duração média de 4,81 \pm 3,14 anos. Em comparação com pacientes com DP, as médias de idade atual e de início do grupo com PV foram significativamente maiores (ambas p < 0,0001), enquanto que a duração foi mais curta (p < 0,0001).

Em relação à apresentação fenomenológica, quatro (6,67 %) apresentavam sintomas lateralizados e três (5 %) parkinsonismo TRB, sendo todos os demais com apresentação motora simétrica e RA. A média do escore da escala de H&Y foi de 4,02 \pm 0,62, significativamente pior em relação aos pacientes com DP (p < 0,0001), PM (p < 0,0001) e AMS (p: 0,0001); similar àqueles com PSP (p: 0,48) e DCL (p: 0,97). Todos os pacientes com PV apresentaram escores de H&Y

superiores a 3, indicando presença de instabilidade postural. A mediana dos escores de H&Y na amostra foi de 4, com 49 (81,67 %) pacientes com escore de 4 ou 5, indicando dependência nas atividades da vida diária ou restrição à cadeira de rodas ou leito.

Demência foi a co-morbidade mais comum, encontrada em 41 (68,33 %) pacientes, proporção significativamente maior que na DP ($p < 0,0001$). Psicose ocorreu em 18 (30 %) pacientes, proporção semelhante à DP ($p: 0,96$). DCR ocorreu em 13 (21,67 %), proporção significativamente menor que na DP ($p < 0,0001$).

Tabela 11 – Descrição e análise comparativa das características dos pacientes com PV em relação aos casos de DP

	Pacientes com PV (n: 60)	Pacientes com DP (n: 1142)	Valor de p
Sexo masculino, n (%)	38 (63,33 %)	631 (55,25 %)	0,27
Idade média \pm dp, anos	79,5 \pm 7,14 (60-93)	67,07 \pm 10,93 (19-94)	< 0,0001
Idade média de início \pm dp, anos	73,68 \pm 8,32 (55-91)	59,37 \pm 11,5 (15-89)	< 0,0001
Duração média \pm dp, anos	4,81 \pm 3,14 (1-15)	7,7 \pm 5,26 (1-36)	< 0,0001
Assimetria de sinais motores (%)	6,67	91,85	< 0,0001
Combinação de sinais motores (%)			
TRB	5	77,58	< 0,0001
RA	95	16,37	< 0,0001
TP	0	6,04	0,0393
Escore médio da escala de H&Y	4,02 \pm 0,62	2,67 \pm 0,89	< 0,0001
Sinais não motores (%)	16,7	58,84	0,0003
DCR (%)	21,67	49,91	< 0,0001
Psicose (%)	30	29,42	0,55
Demência (%)	68,33	15,5	< 0,0001

PV: parkinsonismo vascular; DP: doença de Parkinson; TRB: parkinsonismo com tremor de repouso, rigidez e bradicinesia; RA: parkinsonismo rígido-acinético; TP: parkinsonismo tremor predominante; DCR: distúrbio comportamental do sono REM

4.4 OUTRAS FORMAS DE PARKINSONISMO DEGENERATIVO

Seguem-se as descrições dos dados demográficos e clínicos de pacientes com as formas de parkinsonismo degenerativo mais comuns, excetuando-se a DP. As características demográficas e clínicas, bem como a análise comparativa de cada uma destas síndromes, são apresentadas na Tabela 12.

A seção numerada 4.7 inclui DCB e DFT, formas adicionais de parkinsonismo degenerativo que não reuniram um número suficiente de casos para uma comparação independente e válida na presente amostra.

4.4.1 PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA

O diagnóstico final de PSP foi feito em 59 (3,86 %) dos pacientes da amostra total, correspondendo à forma neurodegenerativa de parkinsonismo mais freqüente, depois da DP. Trinta e nove (66,1 %) destes eram do sexo masculino, sem diferença significativa em relação aos pacientes com DP (p: 0,13), AMS (p: 0,19) e DCL (p: 0,09). A idade média foi de $71,59 \pm 7,51$ anos, com idade média de início de $66,93 \pm 7,65$ anos e duração média desde o início dos sintomas de $4,66 \pm 1,8$ anos. Estes três aspectos foram significativamente diferentes em comparação com pacientes com DP, sendo as médias de idade atual e de início do grupo maiores (p < 0,0001) e duração mais curta (p < 0,0001). Em relação à AMS e DCL, a PSP diferiu na comparação de idade atual e de idade de início de sintomas, sendo maior que na AMS (p < 0,0001 para ambas) e menor que na DCL (p: 0,0036 e 0,0026). A duração não mostrou diferença significativa em relação a estas outras doenças degenerativas (p: 0,19 e 0,41, respectivamente).

A apresentação fenomenológica demonstrou a ocorrência de assimetria e presença de tremor na forma de parkinsonismo TRB de forma excepcional, em cinco (8,47 %) e três (5,01 %) pacientes, respectivamente. A média do escore da escala de H&Y foi de $3,93 \pm 0,66$, significativamente pior em relação aos pacientes com DP (p < 0,0001). Neste grupo, todos os pacientes apresentaram instabilidade

postural significativa com dependência e restrição à cadeira de rodas ou leito na grande maioria dos casos (74,57 %).

Psicose ocorreu em 16 (27,12 %) pacientes, proporção semelhante à DP (p: 0,81). DCR ocorreu em 21 (35,59 %), proporção menor que na DP (p: 0,044). Demência foi a co-morbidade mais comum, encontrada em 29 (49,15 %) pacientes, proporção significativamente maior que na DP (p: 0,0001).

4.4.2 ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS

A AMS foi reconhecida em 52 (3,4 %) da amostra total. Estes pacientes incluíram 44 (84,61 %) com a forma de predomínio de parkinsonismo de AMS e oito com a forma cerebelar. Vinte e sete (51,92 %) destes eram do sexo masculino, proporção semelhante aos pacientes com DP (p: 0,99) e DCL (0,83). A idade média foi de $64,71 \pm 8,33$ anos, com idade média de início de $60,5 \pm 8,26$ anos e duração desde o início dos sintomas de $4,21 \pm 1,77$ anos. A idade atual foi significativamente menor em relação à média dos pacientes com DP (p: 0,049), a duração foi significativamente mais curta (p < 0,0001), porém a idade de início foi semelhante (p: 0,35). Em comparação com a DCL, a média de idade atual e de início foram significativamente menores (p < 0,0001 para ambas), porém a duração foi semelhante (p: 0,7). Não houve história familiar de parkinsonismo ou ataxia.

A apresentação fenomenológica motora mostrou assimetria significativa em 18 (34,61 %) pacientes, proporção significativamente menor que na DP (p < 0,0001), porém maior que nas outras formas de parkinsonismo degenerativo (p: 0,0016 e 0,044 em relação PSP e DCL, respectivamente). Três (5,76 %) pacientes apresentavam parkinsonismo TRB, todos os demais tinham quadro RA. A média do escore da escala de H&Y foi de $3,51 \pm 0,71$, significativamente pior em relação aos pacientes com DP (p < 0,0001), porém menos grave que na PSP (p: 0,0016) e na DCL (p: 0,0005).

DCR foi a co-morbidade mais comum, ocorrendo em 39 (75 %), frequência significativamente maior que na DP ($p < 0,0001$), PSP ($p < 0,0001$), porém semelhante à DCL ($p: 0,68$). Psicose ocorreu em nove (17,31 %) pacientes, proporção semelhante à DP ($p: 0,08$) e PSP ($p: 0,31$), porém menor que na DCL ($p < 0,0001$). Demência foi encontrada em um caso, sendo a forma de parkinsonismo com menor ocorrência desta co-morbidade ($p < 0,0001$ em todas as comparações).

4.4.3 DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

A DCL foi o diagnóstico final de 42 (2,75 %) pacientes da amostra total. Vinte (47,61 %) casos eram do sexo masculino, proporção semelhante às dos pacientes com DP ($p: 0,41$), PSP ($p: 0,09$) e AMS ($p: 0,83$). A idade média foi de $75,28 \pm 5,25$ anos, com idade média de início de $70,93 \pm 5,67$ anos, ambas maiores que na DP ($p < 0,0001$ para ambas), PSP ($p: 0,0036$ e $0,0026$) e AMS ($p < 0,0001$ para ambas). A duração dos sintomas foi de $4,35 \pm 1,88$ anos, significativamente mais curta que na DP, porém semelhante à PSP ($p: 0,41$) e AMS ($p: 0,7$). Em nenhum dos casos havia história familiar de parkinsonismo.

Assimetria de sintomas motores foi descrita em seis (14,85 %) pacientes e parkinsonismo TRB em cinco (11,9 %), frequências significativamente menores que na DP ($p < 0,0001$ para ambas). Todos os demais pacientes apresentaram quadro RA e parkinsonismo simétrico. A média do escore da escala de H&Y foi de $4,01 \pm 0,63$, significativa maior em relação aos pacientes com DP ($p < 0,0001$).

Por definição, todos os pacientes apresentavam quadro de déficit cognitivo significativo. Psicose com alucinações visuais também fazem parte dos critérios necessários para o diagnóstico [MCKEITH et al., 2005], logo, este aspecto da DCL foi referido por quase todos os casos, com exceção de um (2,38 %). Finalmente, o DCR foi identificado em 29 casos (69,04 %), frequência maior que na DP ($p: 0,023$) e PSP ($p: 0,0019$), porém na mesma proporção que na AMS ($p: 0,68$), a outra sinucleinopatia estudada.

4.5 PACIENTES COM PARKINSONISMO COMO MANIFESTAÇÃO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS DE ORIGEM GENÉTICA

Este grupo incluiu 18 (1,18 %) pacientes com manifestação de parkinsonismo como sinal motor de uma doença heredodegenerativa confirmada com análise genética. A forma mais comum foi a SCA 3, descrita em seis pacientes, seguida por quatro casos de DW e DH, três de HDL-2 e um caso de DNPC. Neste grupo, nove (50 %) pacientes eram do sexo masculino, a idade média foi de $39,33 \pm 11,45$ anos, idade média de início dos sintomas e sinais de parkinsonismo foi de $31,78 \pm 9,44$ anos, ambas significativamente menores que na DP ($p < 0,0001$). A duração média foi de $7,56 \pm 5,62$ anos. Apenas três (16,67 %) não tinham história familiar, todos com doença autossômica recessiva: três com DW e um com DNPC. Dois pacientes, um caso de DW e um com DNPC apresentaram doença assimétrica; um paciente com DW apresentou parkinsonismo TRB, todos os demais tinham quadro RA. A média do escore de H&Y foi de $2,89 \pm 0,76$, semelhante aos pacientes com DP ($p: 0,3$). Psicose e demência ocorreram em cinco (27,78 %) e 6 (33,33 %) destes casos, proporções que não diferem significativamente dos casos de DP ($p: 0,88$ e $0,11$, respectivamente). Nenhum paciente neste grupo apresentou DCR.

4.6 PACIENTES COM PARKINSONISMO SECUNDÁRIO A DOENÇAS INFECCIOSAS

Este grupo incluiu sete pacientes, dois casos secundários a neurocisticercose e parkinsonismo pós-encefalite viral, e um caso de parkinsonismo secundário a neurosífilis, toxoplasmose e encefalopatia pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Cinco casos eram do sexo masculino, com idade média $43,28 \pm 12,17$ de anos, idade de início $33,14 \pm 11,81$ anos. Os únicos casos com duração maior que dois anos foram os de parkinsonismo pós-encefalítico, nestes os sintomas duravam 23 e 42 anos com escores segundo a

escala de H&Y igual ou melhor que os demais. Cinco apresentaram quadro RA. Psicose foi encontrada no caso de parkinsonismo secundário a neurosífilis, este mesmo caso foi um dos três a apresentar déficit cognitivo, junto com o de parkinsonismo secundário a encefalopatia pelo HIV e um dos casos secundário a encefalite viral.

4.7 PACIENTES COM OUTRAS CAUSAS DE PARKINSONISMO

Estes pacientes formaram um grupo menos homogêneo em relação à etiologia do parkinsonismo, incluindo outras doenças neurodegenerativas, 11 casos de HPN, nove casos de DFT, seis casos de DCB, um caso de DHLA e parkinsonismo pós-traumático. Do ponto de vista fenomenológico, com exceção da maior prevalência de sinais RA e ocorrência freqüente de demência, este grupo tem aspectos que seguem o mesmo caráter de heterogêneo relacionado com as diferentes causas agrupadas, como concomitância com demência, história familiar marcante e psicose na DFT, e assimetria de sinais motores na DCB.

5 DISCUSSÃO

Nas últimas duas décadas, estudos com as mais variadas metodologias foram realizados na tentativa de estabelecer as características epidemiológicas de parkinsonismo em suas diversas formas ao redor do mundo. Apesar da discrepância entre os resultados encontrados estar potencialmente relacionada com diferenças de definição e técnica de coleta de dados, ela pode também ser conseqüência de diferenças populacionais e raciais [STACY & JANKOVIC, 1992; CARDOSO et al., 1998; BOWER et al., 1999; DE LAU et al., 2004; BENITO-LEON et al., 2003; BARBOSA et al., 2006].

De forma geral, estes estudos populacionais mostraram que o parkinsonismo é uma síndrome neurológica relativamente freqüente, cujo risco cumulativo de ocorrência aumenta com a idade, variando entre 2,2 e 7,7 % na população geral entre 55 e 85 anos de idade [BENITO-LEON et al., 2003; DE LAU et al., 2004]. Apesar da DP ser, invariavelmente, encontrada como a causa principal de parkinsonismo em todas as populações estudadas, um número crescente de diagnósticos diferenciais deve ser considerado. Esta diferenciação tem impacto não só no ponto de vista prático, quando se considera o manejo e prognóstico do paciente, mas também sob a perspectiva científica, de entendimento fisiopatológico, desenvolvimento e aperfeiçoamento terapêutico [AHLISKOG, 2001].

Desta forma, o diagnóstico preciso das diversas formas de doenças neurológicas com manifestação motora de parkinsonismo é essencial e desafiador, como demonstrado pela má correlação clínico-patológica de casos com diagnóstico de DP realizado por especialistas [RAJPUT et al., 1991; HUGHES et al., 1992b]. Apesar dos sinais considerados atípicos para a DP serem muitas vezes sutis, eles podem ser detectados diretamente através da história e exame neurológico, se buscados ativamente. A caracterização e reconhecimento das peculiaridades de cada uma destas doenças são fundamentais neste processo.

O estudo apresentado aqui reuniu uma amostra significativa de pacientes com o diagnóstico sindrômico que foram avaliados de forma sistemática, sendo possível demonstrar quais são e com que freqüência encontram-se os diversos

diagnósticos diferencias em nosso meio. Foram analisadas ainda as características demográficas e fenomenológicas que potencialmente podem ter valor na tentativa de diferenciar ou confirmar os diagnósticos diferenciais.

5.1 FORMAS MAIS COMUNS DE PARKINSONISMO NA AMOSTRA TOTAL

Os resultados do estudo aqui apresentado mostraram que a DP foi o diagnóstico mais freqüente em pacientes com síndrome parkinsoniana, ocorrendo em 74,74 % dos casos, seguido por causas não degenerativas: PM em 7,86 % e PV em 3,92 %. As três doenças neurodegenerativas mais comuns exceto DP (PSP, AMS e DCL) somam 10,01 %. Os restantes 3,47 % incluem diagnósticos raros de origem genética, infecciosa e outros. Para a comparação com outros estudos encontrados na literatura, selecionamos análises com metodologia semelhante, excluindo estudos epidemiológicos, populacionais e prospectivos.

O maior estudo retrospectivo publicado que avaliou as formas mais comuns de parkinsonismo foi o de Stacy & Jankovic [STACY & JANKOVIC, 1992] que incluiu 2052 pacientes, divididos em diagnósticos de DP, que ocorreu em 77,7 % do total, parkinsonismo plus (12,2 %), que incluiu PSP (7,6 %), AMS sob a nomenclatura antiga (síndrome de Shy-Drager, degeneração estriato nigral e olivo-ponto-cerebelar) em 3,2 % dos casos, DCB (0,4 %), DP com demência grave (0,4 %) e DP com doença do neurônio motor (0,1 %), os dois últimos provavelmente incluindo DCL, doença de Alzheimer com parkinsonismo e DFT; parkinsonismo secundário (8,2 %), que incluiu PM, PV, parkinsonismo pós-trauma, infeccioso, metabólico e tóxico; e parkinsonismo causado por doenças heredodegenerativas (0,6 %). O estudo de Schrag et al. [SCHRAG et al., 2004] foi realizado com o objetivo de comparar a freqüência de DP a parkinsonismo atípico em pacientes caucasianos acompanhados no Instituto de Neurologia de Londres, no Reino Unido, com os pacientes indianos do Hospital Jaslok, de Mumbai. O centro britânico incluiu 890 pacientes, DP foi causa mais comum (57 %) enquanto que parkinsonismo atípico ocorreu em 43 %, destes, AMS foi a mais comum (19 %),

seguida por PSP (13 %) e DCB (5 %). O estudo de Bower et al. [BOWER et al., 1999] analisou de forma retrospectiva os dados de 364 casos de parkinsonismo acompanhados em serviços clínicos no sudoeste do estado de Minnesota nos Estados Unidos da América. Neste estudo apenas 42 % tiveram o diagnóstico de DP, 20 % de PM, seguidos por três categorias sem diagnóstico etiológico definido e que, possivelmente, incluem as outras formas aqui descritas: 17 % “parkinsonismo inespecífico”, 14 % parkinsonismo com demência e 7 % com outras causas. A maior série brasileira foi publicada em 1998 por Cardoso et al. [CARDOSO et al., 1999] com 338 pacientes com diagnóstico etiológico dividido de forma semelhante à do presente estudo. Este estudo encontrou diagnóstico final de DP em 68,9 % dos casos, seguidos por 13,3 % com PM, 4,7 % com PV, 2 % com PSP, 1,8 % com AMS e outros 25 pacientes com etiologias mais raras, incluindo DW, doença de Alzheimer, HPN, DCB, neuroacantocitose, SCA 3 e DNPC. Do modo geral, estes resultados têm aspectos em comum com os descritos no presente estudo: DP é a etiologia mais freqüente de parkinsonismo, sendo seu diagnóstico diferencial mais freqüente o PM que junto ao PV correspondem a pouco mais de 10% dos casos. As outras doenças neurodegenerativas ocorrem também em número significativo, com freqüência pouco superior a 10 %. O estudo britânico citado mostrou freqüência de parkinsonismo por outras doenças neurodegenerativas em freqüência significativamente maior que todos os outros estudados possivelmente pela diferença metodológica (exclusão de casos de parkinsonismo secundário) e por viés de referência para este serviço. O segundo estudo norte-americano citado [BOWER et al., 1999] encontrou proporção menor de DP e maior de PM em relação a os outros, possivelmente por incluir, em sua maioria, casos sem confirmação diagnóstica feita por especialista. O estudo brasileiro tem metodologia e resultados semelhantes aos aqui descritos, exceto por diferenças em relação ao PM que serão discutidas adiante.

Apesar de ser considerada em todas as referências como um diagnóstico diferencial de parkinsonismo, a DCL não foi mencionada nos resultados de

nenhum dos estudos citados ou em outros com metodologias diversas [MORGANTE et al., 1992; DE RIJK et al., 1997; BENITO-LEON et al., 2003; BERGARECHE et al., 2004; DE LAU et al., 2004; BARBOSA et al., 2006]. Logo, sua frequência entre pacientes com parkinsonismo é desconhecida, possivelmente pelo fato de que estes pacientes são de modo geral seguidos em ambulatórios especializados em demência, ou mesmo psiquiatria, de serviços de terciários. No serviço do Hospital de Clínicas da UFPR, estes pacientes são acompanhados primariamente no serviço de distúrbios de movimento, o que propiciou a rara oportunidade de demonstrar que a DCL ocorre em quase 3 % dos casos de parkinsonismo, sendo responsável por mais de um quarto dos casos de parkinsonismo por doença neurodegenerativa, excluindo-se a DP.

5.2 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Na amostra de pacientes com DP estudada, houve discreta predominância de indivíduos do sexo masculino (55,25 %) com uma razão M:F de 1,23, sendo a idade média ao redor de 67 anos. Resultados semelhantes são classicamente descritos em estudos com diversas variações metodológicas. A variação desta razão de proporção é muito ampla, dependendo da população estudada e metodologia. Os resultados de uma metanálise que avaliou todos os estudos epidemiológicos com metodologia válida somando mais de 2500 pacientes, mostrou, em conjunto, uma estimativa de razão M:F de 1,46 [TAYLOR et al., 2007]. Entretanto, a separação dos estudos entre aqueles com média de idade igual ou acima de 70 anos e os outros com idade abaixo desta, mostrou que no primeiro grupo a razão M:F é de 1,67, enquanto que no grupo com menor idade esta razão é de 1,23, semelhante aos resultados apresentados aqui.

A idade de início dos sintomas foi de 60,85 anos variando entre 15 e 89 anos, dentro de parâmetros já bem descritos na literatura [TANNER et al., 1997]. DP de início precoce (abaixo dos 45 anos de idade) foi encontrada em 10,07 % dos

casos, percentagem que se sobrepõe àquela descrita em outros levantamentos [GIOVANNINI et al., 1991]. Ainda de forma congruente com números classicamente descritos [SELLBACH et al., 2006], 12,61 % dos casos da série aqui descrita têm história familiar de parkinsonismo, com predomínio entre aqueles com idade de início mais precoce.

Os aspectos fenomenológicos motores da DP nos pacientes analisados são típicos e de acordo com os critérios do QSBBC [HUGHES et al., 1992]: doença predominantemente assimétrica (menos de 10 % apresentavam sinais motores simétricos) compatível com o lado de início dos sintomas e doença com presença de tremor de repouso em quase 83,62 % dos casos. Confirmando o alto valor preditivo positivo de assimetria e presença de tremor de repouso, 0,9 e 0,91 respectivamente, demonstrado no estudo de correlação clínico patológica de Hughes et al. de 1992 [HUGHES et al., 1992b].

Estudos transversais demonstraram que sinais e sintomas não motores ocorrem em até dois terços dos pacientes com DP [SHULMAN LM et al., 2001]. No presente estudo, foi analisada a presença de três dos mais importantes destes problemas não motores, psicose, demência e DCR, encontrados com uma frequência de 58,84 %. Destes, o mais comum foi o DCR que ocorreu em metade dos pacientes, proporção semelhante à descrita em outros estudos [ASKENASY, 2003; DE COCK et al., 2008], tendo uma distribuição semelhante entre os sexos, porém discretamente mais comum em pacientes do sexo feminino (OR 1,35 IC 95 % 1,07 – 1,7). DCR foi também positivamente correlacionado com idade, duração da DP, escore segundo a escala de H&Y, psicose e demência, como já descrito previamente [MASSICOTTE-MARQUEZ et al., 2008]. Psicose foi a segunda complicação não motora mais comum, ocorrendo em 29,42 %, frequência semelhante à descrita em estudos transversais [GRAHAM et al., 1997]. A presença de psicose foi positivamente correlacionada com sexo feminino, idade, idade de início, duração da DP, maior escore da escala de H&Y, presença de demência e DCR, aspectos já observados em estudos prévios [HOLROYD et al., 2001; PAPAPETROPOULOS & MASH, 2005]. Na amostra aqui descrita, a ausência de tremor, citada na literatura

como fator de risco para psicose, não mostrou correlação positiva com a ocorrência desta complicação. A frequência de demência de 15,49 % é idêntica àquela de outros estudos transversais [TISON et al., 2005], porém não pode ser comparada com a ocorrência longitudinal desta complicação demonstrada em estudos longitudinais usando instrumentos mais sensíveis, situações em que o diagnóstico chega a 83 % no decorrer da vida de pacientes com DP [GALVIN et al., 2006]. No presente estudo, este sinal não motor da DP apresentou correlação positiva com sexo feminino, idade, idade de início da DP, duração da doença, doença mais grave segundo a escala de H&Y, psicose e DCR, relações já descritas em outros estudos [MAYEUX R et al., 1992].

5.3 ASPECTOS DEMOGRAFICOS E CLINICOS DE PACIENTES COM PARKINSONISMO MEDICAMENTOSO

O PM é o segundo diagnóstico diferencial mais comum da DP na maioria dos estudos, variando entre 10 e 30 % nestas séries [STACY & JANKOVIC, 1992; CARDOSO et al., 1998; BOWER et al., 1999; BENITO-LEON et al., 2003; DE LAU et al., 2004]. A frequência de 7,85 % encontrada no presente estudo, pouco abaixo destes parâmetros, provavelmente reflete o caráter terciário do centro onde os pacientes foram avaliados. Historicamente, o PM é relacionado a BRD [HIROSE, 2006], porém, na presente amostra, a frequência de casos secundários a estes agentes foi praticamente idêntica àquela de BCC. O estudo de Cardoso et al. [CARDOSO et al., 1998] encontrou frequências semelhantes, o que reforça a possibilidade de que parkinsonismo por esta classe de drogas seja particularmente mais freqüente no Brasil pela sua disponibilidade, uso liberal, prolongado e com indicações pouco precisas.

Sob o aspecto demográfico, pacientes com PM são mais freqüentemente do sexo feminino e significativamente mais idosos no momento do início dos sintomas em relação àqueles com DP [RIELY, 1998]. O diagnóstico diferencial com DP pode ser particularmente difícil pelo fato de que esta forma de parkinsonismo é

a única, exceto a própria DP, em que se encontra comumente TR e não a forma RA como nas outras formas de parkinsonismo degenerativo e PV. Além disso, o PM geralmente apresenta-se com uma gravidade de sintomas semelhante à DP, enquanto que todas as outras formas têm escore médio da escala de H&Y significativamente mais grave [CHOU et al., 2005]. Além da história de uso de medicamento potencialmente relacionado com a ocorrência de parkinsonismo, um aspecto fundamental para a diferenciação fenomenológica em relação à DP é a presença de simetria de sinais motores, rara em pacientes com a forma degenerativa [HUBBLE, 1996].

Apesar da ocorrência de algum sinal não motor ter ocorrido com frequência semelhante à DP, estes pacientes mostraram frequências diferentes de cada uma destas complicações. Em relação à DP, a DCR foi menos comum em pacientes com PM, possivelmente pelo fato desta não ser uma sinucleinopatia degenerativa; demência foi mais freqüente e psicose ocorreu com proporção semelhante, refletindo fatores de risco para PM ou indícios da indicação do uso de um BRD para o tratamento de uma complicação comportamental.

A apresentação clínica de casos de PM por BRD e BCC já foi descrita previamente [RIELY, 1998; TEIVE et al., 2004], incluindo descrições detalhadas de fatores de risco [DANIEL & MAURO, 1995]. Entretanto, não encontramos referências comparando estes dois subgrupos. A amostra apresentada aqui, com um número relativamente grande de cada uma das síndromes parkinsonianas, permitiu esta comparação. Desta forma, demonstrou-se que pacientes com PM relacionado a BCC são significativamente mais idosos, com início de sintomas mais tardio, duração maior de sintomas, proporção maior de pacientes do sexo feminino, com maior frequência de parkinsonismo com TR e menos casos RA. Além disso, pacientes com PM causado por BRD têm um fenótipo motor mais grave com mais sinais não motores (psicose e demência).

5.4 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DE PACIENTES COM PARKINSONISMO VASCULAR

Apesar de ser uma entidade clínica subdiagnosticada com um reconhecimento controverso, sendo descrita até há pouco tempo como uma forma de “pseudoparkinsonismo” [QUINN, 1995], o PV é aceito como uma das principais causas de parkinsonismo, ocorrendo entre 3 e 6 % dos casos, na maioria das séries [THANVI et al., 2005; FOLTYNIE et al., 2002]. Na amostra aqui estudada, o diagnóstico de PV foi encontrado em 3,92 % dos casos.

Fatores de risco como sexo masculino e idade, já previamente descritos, foram identificados no estudo atual [WINIKATES & JANKOVIC, 1999]. Outras características importantes e com valor diagnóstico e prognóstico foram presença de instabilidade postural, demência, simetria de sinais e sintomas, ausência de TR, escores de estadiamento da doença indicando instabilidade postural precoce e dependência para realização de atividades da vida diária. Em face destas características, seu caráter incapacitante, com comprometimento precoce do equilíbrio e ocorrência freqüente de sinais pseudobulbares, torna o PV um diagnóstico diferencial desafiador da PSP [DUBINSKY & JANKOVIC, 1987]. Alguns pontos podem ajudar nesta distinção, como a presença marcante de fatores de risco vascular, início relativamente agudo com progressão “em degraus”, ocorrência ocasional de sinais de localização e o achado de exame de imagem com lesões subcorticais difusas, particularmente quando realizado com ressonância magnética [MURROW et al., 1990].

5.5 ASPECTOS DIFERENCIAIS DAS FORMAS DEGENERATIVAS DE PARKINSONISMO

As formas de parkinsonismo discutidas anteriormente, exceto pela DP, são chamadas muitas vezes “secundárias” [STACY & JANKOVIC, 1992], pelo seu aspecto não idiopático e degenerativo. Nelas, normalmente existem dados históricos e paraclínicos objetivos relacionados à etiologia em questão, como por exemplo, a ocorrência de sinais de parkinsonismo durante o tratamento com agentes BRD, ou um curso com progressão “em degraus” com exames de neuroimagem evidenciando doença vascular lacunar subcortical. No caso de pacientes com síndromes parkinsonianas degenerativas, não existem marcadores objetivos, e sim a dependência da experiência pessoal e de critérios diagnósticos muitas vezes imprecisos.

Assim, somados aos critérios formais estabelecidos para cada uma destas síndromes, é possível delinear perfis básicos com particularidades demográficas, fenomenológicas e clínicas comparativas, baseados nos resultados do estudo aqui descrito.

- Pacientes com PSP: forma mais comum de parkinsonismo neurodegenerativo depois da DP. Início de sintomas mais tardio que na DP e AMS; parkinsonismo simétrico e RA, sem TR. Maior frequência de disfunção cognitiva em relação à DP e AMS. Menor frequência de DCR.
- Pacientes com AMS: início de sintomas em idade média semelhante à DP e menor que na PSP e DCL. Parkinsonismo RA e geralmente simétrico, porém é a forma de parkinsonismo atípico degenerativo em que ocorrem mais casos de assimetria motora. Forma de parkinsonismo com maior frequência de DCR; por outro lado, psicose e demência ocorrem raramente. Estes fatores podem, em parte, explicar os escores na escala de H&Y menos graves em relação à PSP e DCL apesar do comprometimento motor semelhante.

- Pacientes com DCL: forma de parkinsonismo degenerativo com início mais tardio. Sinais motores simétricos e RA com os piores escores médios da escala de H&Y. DCR com frequência maior que na DP e semelhante à AMS.

Segue-se a descrição do comportamento dos principais aspectos demográficos e clínicos em relação a cada uma das doenças neurodegenerativas estudadas.

- Sexo: existe uma proporção discretamente maior de pacientes do sexo masculino entre as doenças degenerativas, com exceção da DCL, onde houve predominância do sexo feminino (52,4 %). Entretanto, nenhuma das diversas comparações mostrou diferenças significativas, incluindo a comparação da DCL com aquela com a maior desproporção de sexo (PSP com 66,1 % do sexo masculino), que mostrou $p: 0,09$.
- Idade: os pacientes mais idosos no momento da avaliação foram os com diagnóstico de DCL, seguidos por aqueles com PSP, DP e AMS. As diferenças de todas as comparações foram significativas. A diferença entre pacientes com DCL e AMS foi superior a 10 anos.
- Idade de início dos sintomas: DP foi a doença com menor idade de início, seguida por AMS, PSP e DCL. As comparações mostraram diferença significativa em todos os casos, exceto entre DP e AMS. A diferença de idade de início na DP e AMS em relação a DCL foi superior a 10 anos.
- Duração dos sinais de parkinsonismo: a DP apresentou duração significativamente maior que todas as outras formas analisadas. Estas, por sua vez, apresentaram durações semelhantes entre si.
- Assimetria de sinais motores: a DP mostrou frequência significativamente maior de pacientes com assimetria em relação a todas as outras formas analisadas. A AMS mostrou frequência significativamente maior de pacientes com assimetria na comparação com todas as outras formas de parkinsonismo degenerativo, exceto DP.

- Combinação de sinais motores: a presença da forma TRB de parkinsonismo foi excepcional em todas as formas de parkinsonismo degenerativo, exceto a DP onde esta foi a forma predominante. A forma TP, menos comum na DP, não foi observada em outras formas de parkinsonismo degenerativo.
- Estadiamento segundo escala de H&Y: a DP apresentou escore significativamente menos grave que todas as outras formas de parkinsonismo. PSP e DCL apresentaram escores semelhantes. Estas duas formas de parkinsonismo apresentaram escores significativamente mais graves que a AMS, provavelmente pela presença de comprometimento cognitivo mais significativo e precoce levando a dependência, que define estágio 4 desta escala.
- DCR: de forma geral o estudo confirmou o conceito de que sinucleinopatias (DP, AMS e DCL) apresentam DCR mais freqüentemente que PSP, a única taupatia estudada. Entre as sinucleinopatias, a freqüência deste sintoma foi significativamente diferente, sendo menor na DP que na DCL e AMS.
- Psicose: excluindo-se a DCL, onde a psicose ocorreu de forma quase absoluta e significativamente maior que as outras formas de parkinsonismo degenerativo, psicose não diferiu significativamente entre DP, AMS e PSP.
- Demência: excluindo-se a DCL, as outras formas de doença degenerativa apresentaram demência com freqüências significativamente diferentes, sendo rara na AMS e mais comum na PSP que na DP.

Finalizando o presente estudo, foram observadas ainda três categorias que incluem formas mais raras de parkinsonismo, geralmente como parte de outras doenças base degenerativa, genética, infecciosa ou ainda situações específicas como parkinsonismo na HPN, pós-trauma de crânio e DHLA. Todas estas causas foram descritas previamente, algumas reconhecidas como excepcionalmente raras [SAGE, 1997].

6 CONCLUSÕES

- 1) No meio e nível de atendimento estudado, demonstrou-se que as principais causas de parkinsonismo depois da DP, são formas secundárias, PM e PV, e outras doenças neurodegenerativas.
- 2) As diversas formas de parkinsonismo encontradas nesta amostra apresentam características clínicas e demográficas peculiares e bem definidas.
- 3) A comparação dos aspectos de cada uma das formas de parkinsonismo permite a diferenciação clínica baseada na semiologia básica.

7 REFERENCIAS

AHLISKOG E. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 63-70

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. ICSD – International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicafo, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2001.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4 Ed DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

ASKENASY JJ. Sleep disturbances in Parkinsonism. *J Neural Transm* 2003; 110: 125-150.

BARBOSA MT, CARAMELLI P, MAIA DP, CUNNINGHAM MC, GUERRA HL, LIMA-COSTA MF, CARDOSO F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord* 2006; 21: 800-808.

BENITO-LEON J, BERMEJO-PAREJA F, RODRIGUEZ J, MOLINA JA, GABRIEL R, MORALES JM; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 267-274.

BERGARECHE A, DE LA PUENTE E, LOPEZ DE MUNAIN A, SARASQUETA C, DE ARCE A, POZA JJ, MARTI-MASSO JF. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol* 2004; 251: 340-345.

BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, ROCCA WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999; 52: 1214-1220.

BRAAK H, DEL TREDICI K, RUB U, DE VOS RA, JANSEN STEUR EN, BRAAK E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.

BURN DJ. Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 572-579.

CARDOSO F, CAMARGOS ST, SILVA JUNIOR GA. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 171-5.

CHOU KL, MESSING S, OAKES D, FELDMAN PD, BREIER A, FRIEDMAN JH. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 215-219.

COLLINS SJ, AHLSSKOG JE, PARISI JE, MARAGANORE DM. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 167-173.

CRITCHLEY M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929; 52: 40-42.

DANIEL JR, MAURO VF. Extrapyrarnidal symptoms associated with calcium-channel blockers. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 73-75.

DANIEL SE, DE BRUIN VM, LEES AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain* 1995; 118: 759-770.

DE COCK VC, VIDAILHET M, ARNULF I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 254-266.

DE LAU LM, GIESBERGEN PC, DE RIJK MC, HOFMAN A, KOUDSTAAL PJ, BRETELER MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004; 63: 1240-1244.

DE RIJK MC, TZOURIO C, BRETELER MM, DARTIGUES JF, AMADUCCI L, LOPEZ-POUSA S, MANUBENS-BERTRAN JM, ALPEROVITCH A, ROCCA WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *European Community*

Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 10-15.

DEUSCHL G, RAETHJEN J, BARON R, LINDEMANN M, WILMS H, KRACK P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol* 2000; 247 Suppl 5: V33-48.

DUBINSKY RM, JANKOVIC J. Progressive supranuclear palsy and a multi-infarct state. *Neurology* 1987; 37: 570-576

ELBAZ A, MOISAN F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 454-60.

EMRE M, AARSLAND D, BROWN R, BURN DJ, DUYCKAERTS C, MIZUNO Y, BROE GA, CUMMINGS J, DICKSON DW, GAUTHIER S, GOLDMAN J, GOETZ C, KORCZYN A, LEES A, LEVY R, LITVAN I, MCKEITH I, OLANOW W, POEWE W, QUINN N, SAMPAIO C, TOLOSA E, DUBOIS B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707.

FOLTYNIE T, BARKER R, BRAYNE C. Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 1-7.

GALVIN JE, POLLACK J, MORRIS JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006; 67: 1605-1611.

GERSHANIK OS. Drug-induced parkinsonism in the aged. Recognition and prevention. *Drugs Aging* 1994; 5: 127-132.

GERSTENBRAND F, RANSMAYR G. Nosography of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1986; 22: 119-128.

GILMAN S, LOW PA, QUINN N, ALBANESE A, BEN-SHLOMO Y, FOWLER CJ, KAUFMANN H, KLOCKGETHER T, LANG AE, LANTOS PL, LITVAN I, MATHIAS CJ, OLIVER E, ROBERTSON D, SCHATZ I, WENNING GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94-98.

GILMAN S, WENNING GK, LOW PA, BROOKS DJ, MATHIAS CJ, TROJANOWSKI JQ, WOOD NW, COLOSIMO C, DURR A, FOWLER CJ, KAUFMANN H, KLOCKGETHER T, LEES A, POEWE W, QUINN N, REVESZ T, ROBERTSON D, SANDRONI P, SEPPI K, VIDAILHER M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-676.

GIOVANNINI P, PICCOLO I, GENITRINI S, SOLIVERI P, GIROTTI F, GEMINIANI G, SCIGLIANO G, CARACENI T. Early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 36-42.

GRAHAM JM, GRUNEWALD RA, SAGAR HJ. Hallucinosis in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 434-440.

HALLET M. Parkinson revisited: pathophysiology of motor signs. *Adv Neurol* 2003; 91: 19-28.

HARDY J, LEES AJ. Parkinson's disease: a broken nosology. *Mov Disord*. 2005; 20: S2-4.

HIROSE G. Drug induced parkinsonism. *J Neurol* 2006; 254: 22-24.

HOEHN MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.

HOLROYD S, CURRIE L, WOOTEN GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734-738.

HUBBLE JP. Drug-induced parkinsonism. In: Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, New York, 1997, p. 325-330.

HUGHES AJ, BEN-SHLOMO Y, DANIEL SE, LEES AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146.

HUGHES AJ, DANIEL SE, KILFORD L, LEES AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.

JANKOVIC J. The atypical parkinsonian syndromes. In: Fahn S, Marsden CD, Jankovic J. 4th annual course: a comprehensive review of movement disorders for the clinical practitioner. Columbia University Press, New York:, 1994, p. 253-289.

JELLINGER KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. *J Neural Transm* 2004; 111: 1219-1235.

JELLINGER KA. Different tau pathology pattern in two clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 339-346.

JIMENEZ-JIMENEZ FJ, ORTI-PAREJA M, AYUSO-PERALTA L, GASALLA T, CABRERA-VALDIVIA F, VAQUERO A, TEJEIRO J, GARCIA-ALBEA E. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord* 1996; 2: 145-149.

JOSEPHS KA, MATSUMOTO JY, AHLISKOG JE. Benign tremulous parkinsonism. *Arch Neurol*.2006; 63: 354-357.

KEIJSERS NL, HORSTINK MW, GIELEN SC. Ambulatory motor assessment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 34-44.

KUMAR R, BERGERON C, POLLANEN MS, LANG AE. Cortico basal ganglionic degeneration. In: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. Williams and Wilkins, Baltimore; 1998. p 297-316.

LANG AE, LOZANO AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-1053.

LITVAN I, AGID Y, CALNE D, CAMPBELL G, DUBOIS B, DUVOISIN RC, GOETZ CG, GOLBE LI, GRAFMAN J, GROWDON JH, HALLETT M, JANKOVIC J, QUINN NP, TOLOSA E, ZEE DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9.

MAHAPATRA RK, EDWARDS MJ, SCHOTT JM, BHATIA KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004; 3: 736-743.

MASSICOTTE-MARQUEZ J, DECARY A, GAGNON JF, VENDETTE M, MATHIEU A, POSTUMA RB, CARRIER J, MONTPLAISIR J. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2008; 70: 1250-1257.

MAYEUX R, DENARO J, HEMENEGILDO N, MARDER K, TANG MX, COTE LJ, STERN Y. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-497.

MCKEITH IG, DICKSON DW, LOWE J, EMRE M, O'BRIEN JT, FELDMAN H, CUMMINGS J, DUDA JE, LIPPA C, PERRY EK, AARSLAND D, ARAI H, BALLARD CG, BOEVE B, BURN DJ, COSTA D, DEL SER T, DUBOIS B, GALASKO D, GAUTHIER S, GOETZ CG, GOMEZ-TORTOSA E, HALLIDAY G, HANSEN LA, HARDY J, IWATSUBO T, KALARIA RN, KAUFER D, KENNY RA, KORCZYN A, KOSAKA K, LEE VM, LEES A, LITVAN I, LONDOS E, LOPEZ OL, MINOSHIMA S, MIZUMO Y, MOLINA JA, MUKAETOVA-LADINSKA EB, PASQUIER F, PERRY RH, SCHULZ JB, TROJANOWSKI JQ, YAMADA M; CONSORTIUM ON DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.

MCKEITH I. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Pract Neurol* 2007; 7 :374-382.

MENA MA, DE YEBENES JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 759-771.

MORGANTE L, ROCCA WA, DI ROSA AE, DE DOMENICO P, GRIGOLETTO F, MENEGHINI F, REGGIO A, SAVETTIERI G, CASTIGLIONE MG, PATTI F, DI PERRI R AND SICILIAN NEURO-EPIDEMIOLOGIC STUDY (SNES). Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology* 1992; 42: 1901-1907.

MORRIS HR, GIBB G, KATZENSCHLAGER R, WOOD NW, HANGER DP, STRAND C, LASHLEY T, DANIEL SE, LEES AJ, ANDERTON BH, REVESZ T. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002; 125: 969-975.

MURROW RW, SCHWEIGER GD, KEPES JJ, KOLLER WC. Parkinsonism due to a basal lacunar state: a clinicopathological correlation. *Neurology* 1990; 40: 897-900.

NEARY D, SNOWDEN JS, GUSTAFSON L, PASSANT U, STUSS D, BLACK S, FREEDMAN M, KERTESZ A, ROBERT PH, ALBERT M, BOONE K, MILLER BL, CUMMINGS J, BENSON DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.

ONDO WG, LAI D. Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Mov Disord* 2005; 20: 471-475.

PAPAPETROPOULOS S, MASH DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol* 2005; 252: 753-764.

PAPP MI, LANTOS PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 1994; 117: 235-243.

PAULSON HL, STERN MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, New York, 1997, p. 183-199.

POEWE W, WENNING G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2002; 9: 23-30

POST B, MERKUS MP, DE HAAN RJ, SPEELMAN JD; CARPA STUDY GROUP. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007; 22: 1839-1851

QUINN N. Multiple system atrophy. In: Marsden CD, Fahn S. *Movement Disorders 3*. Butterworth-Heinemann, 1994, p. 262-281.

RADEMAKERS R, CRUTS M, VAN BROECKHOVEN C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Hum Mutat* 2004; 24: 277-295.

RAJPUT AH, OFFORD KP, BEARD CM, DURLAND LT. Epidemiology of parkinsonism: Incidence, classification and mortality. *Ann Neurol* 1984; 16: 278-282

RAJPUT AH, ROZDILSKY B, RAJPUT A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism - a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 275-8.

RAHKONEN T, ELONIEMI-SULKAVA U, RISSANEN S, VATANEN A, VIRAMO P, SULKAVA R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 720-724.

RAVINA B, MARDER K, FERNANDEZ HH, FRIEDMAN JH, MCDONALD W, MURPHY D, AARSLAND D, BABCOCK D, CUMMINGS J, ENDICOTT J, FACTOR S, GALPERN W, LEES A, MARSH L, STACY M, GWINN-HARDY K, VOON V, GOETZ C. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22: 1061-1068.

RILEY DE. Secondary parkinsonism. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998, p 317-355.

ROBINSON R. Anthony Lang: How new research is changing the conventional wisdom on Parkinson's disease. *Neurology Today*. 2007; 7: 16-17.

SAGE JI. Other central nervous system conditions that may cause or mimic parkinsonism. In: Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, New York, 1997, p. 345-350.

SAITO Y, MATSUOKA Y, TAKAHASHI A, OHNO Y. Survival of patients with multiple system atrophy. *Intern Med* 1994; 33: 321-325.

SCHRAG A, BHATT M, SOONAWALA N, QUINN NP, BHATIA KP. Occurrence of atypical parkinsonism in Indians and Caucasians. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 155-156.

SELLBACH AN, BOYLE RS, SILBURN PA, MELLICK GD. Parkinson's disease and family history. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 399-409.

SHULMAN LM, TABACK RL, BEAN J, WEINER WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 507-510.

SIBON I, FENELON, QUINN NP, TISON F. Vascular parkinsonism. *J Neurol* 2004; 251: 513-524.

SIBON I, TISON F. Vascular parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 49-54.

STACY M, JANKOVIC J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin* 1992; 10: 341-59.

STEELE JC, RICHARDSON JC, OLSZEWSKI J. Progressive Supranuclear Palsy. A heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-359.

STERN MB, KOLLER WC. Parkinson's disease. In: Stern MB, Koller WC. *Parkinsonian syndromes*. Marcel Dekker, New York, 1993, p. 27-31.

TANNER CM, HUBBLE JP, CHAN P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, New York, 1997, p. 137-152.

TAYLOR KS, COOK JA, COUNSELL CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 905-906.

TEIVE HA, TROIANO AR, GERMINIANI FM, WERNECK LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 243-245.

THANVI B, LO N, ROBINSON T. Vascular parkinsonism: an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 2005; 34: 114-119.

TISON F, DARTIGUES JF, AURIACOMBE S, LETENNEUR L, BOLLER F, ALPEROVITCH A. Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology* 1995; 45: 705-708.

VANNESTE JA. Diagnosis and management of normal pressure hydrocephalus. *J Neurol* 2000; 247: 5-14.

WEINER WJ, NORA LM, GLANTZ RH. Elderly inpatients: postural reflex impairment. *Neurology* 1984; 34: 945-947.

WENNING GK, BEN-SHLOMO Y, MAGALHAES M, DANIEL SE, QUINN NP. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 160-166.

WENNING GK, BEN-SHLOMO Y, HUGHES A, DANIEL SE, LEES A, QUINN NP. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68: 434-440.

WILLIAMS DR. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. *Intern Med J* 2006; 36: 652-660.

WINIKATES J, JANKOVIC J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999; 56: 98-102.

ZACCAI J, MCCracken C, BRAYNE C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34: 561-566.

ZIJLMANS JCM, DANIEL SE, HUGHES AJ, REVESZ T, LEES AJ. Clinico pathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004; 19: 630-640.

Anexo 1

Hospital de Clínicas
UFPR

Serviço de Neurologia
Protocolo de Parkinsonismo

Identificação

Iniciais: _____ Registro: _____

Data: _____ Idade: _____ Sexo: ☐ M ☐ F Dominância: ☐ D ☐ E

Tempo de acompanhamento HC-UFPR: _____

Dados Clínicos

Idade do início dos sintomas: _____ Tempo do início dos sintomas: _____

Lateralidade inicial dos sintomas: ☐ D ☐ E ☐ Ambos

Lateralidade atual dos sintomas: ☐ D ☐ E ☐ Ambos

Sinais / sintomas de parkinsonismo: ☐ TR ☐ R ☐ B ☐ Inst. post.

Forma de combinação de sinais / sintomas: ☐ TRB ☐ RA ☐ TP

História familiar de parkinsonismo: _____

Estadiamento – Escala de H&Y: _____

Tratamento:

_____ Dose diária: _____mg

_____ Dose diária: _____mg

_____ Dose diária: _____mg

_____ Dose diária: _____mg

Outros medicamentos: _____

Sinais / sintomas não motores: ☐ DCR ☐ Psicose ☐ Demência

Diagnóstico Final

☐ DP ☐ AMS C ☐ AMS P ☐ PSP ☐ DCB ☐ PV

☐ P Med: _____

☐ P Genética: _____

☐ P Infecção: _____

☐ Outro: _____

Tabela 12 - Dados demográficos, clínicos e análise comparativa dos grupos com parkinsonismo degenerativo

	DP (n: 1142)	PSP (n: 59)	MSA (n: 52)	DCL (n: 42)	DP/PSP (p)	DP/MSA (p)	DP/DCL (p)	PSP/MSA(p)	PSP/DCL (p)	MSA/DCL (p)
Sexo masculino, n (%)	631 (55,25)	39 (66,1)	27 (51,92)	20 (47,6)	0,13	0,99	0,41	0,19	0,09	0,83
Idade, média ± dp, anos	67,07 ± 10,93 (19-94)	71,59 ± 7,51 (53-89)	64,71 ± 8,33 (46-81)	75,28 ± 5,25 (46-81)	< 0,0001	0,049	< 0,0001	< 0,0001	0,0036	< 0,0001
Idade média de início ± dp, anos	59,37 ± 11,5 (15-89)	66,93 ± 7,65 (49-84)	60,5 ± 8,26 (43-75)	70,93 ± 5,67 (43-75)	< 0,0001	0,35	< 0,0001	< 0,0001	0,0026	< 0,0001
Duração média ± dp, anos	7,7 ± 5,26 (1-36)	4,66 ± 1,8 (2-10)	4,21 ± 1,77 (1-10)	4,35 ± 1,88 (1-10)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,19	0,41	0,7
Assimetria de sinais motores, n (%)	1049 (91,85)	5 (8,47)	18 (34,61)	6 (14,85)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0016	0,55	0,044
Combinação de sinais motores, n (%)										
TRB	886 (77,58)	3 (5,01)	3 (5,76)	5 (11,9)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,79	0,38	0,49
RA	187 (16,37)	56 (94,99)	49 (94,24)	37 (88,09)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,79	0,38	0,49
TP	69 (6,04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)						
Escore da escala de H&Y, média ± dp	2,67 ± 0,89	3,93 ± 0,66	3,51 ± 0,71	4,01 ± 0,63	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0016	0,85	0,0005
Sinais não motores, n (%)	672 (58,84%)	40 (67,79)	29 (55,77)	42 (100)	0,22	0,77	< 0,0001	0,27	0,0001	< 0,0001
DCR	570 (49,91%)	21 (35,59)	39 (75)	29 (69,05)	0,044	< 0,0001	0,023	< 0,0001	0,0019	0,68
Psicose	336 (29,42%)	16 (27,12)	9 (17,31)	41 (97,61)	0,81	0,08	< 0,0001	0,31	< 0,0001	< 0,0001
Demência	177 (15,5%)	29 (49,15)	1 (0,19)	42 (100)	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

DP: doença de Parkinson; PSP: paralisia supranuclear progressiva; AMS: atrofia de múltiplos sistemas; DCL: demência com corpos de Lewy; TRB: parkinsonismo com tremor de repouso, rigidez e bradicinesia; RA: parkinsonismo rígido-acinético;

TP: parkinsonismo tremor predominante; DCR: distúrbio comportamental do sono REM; H&Y: Hoehn and Yahr